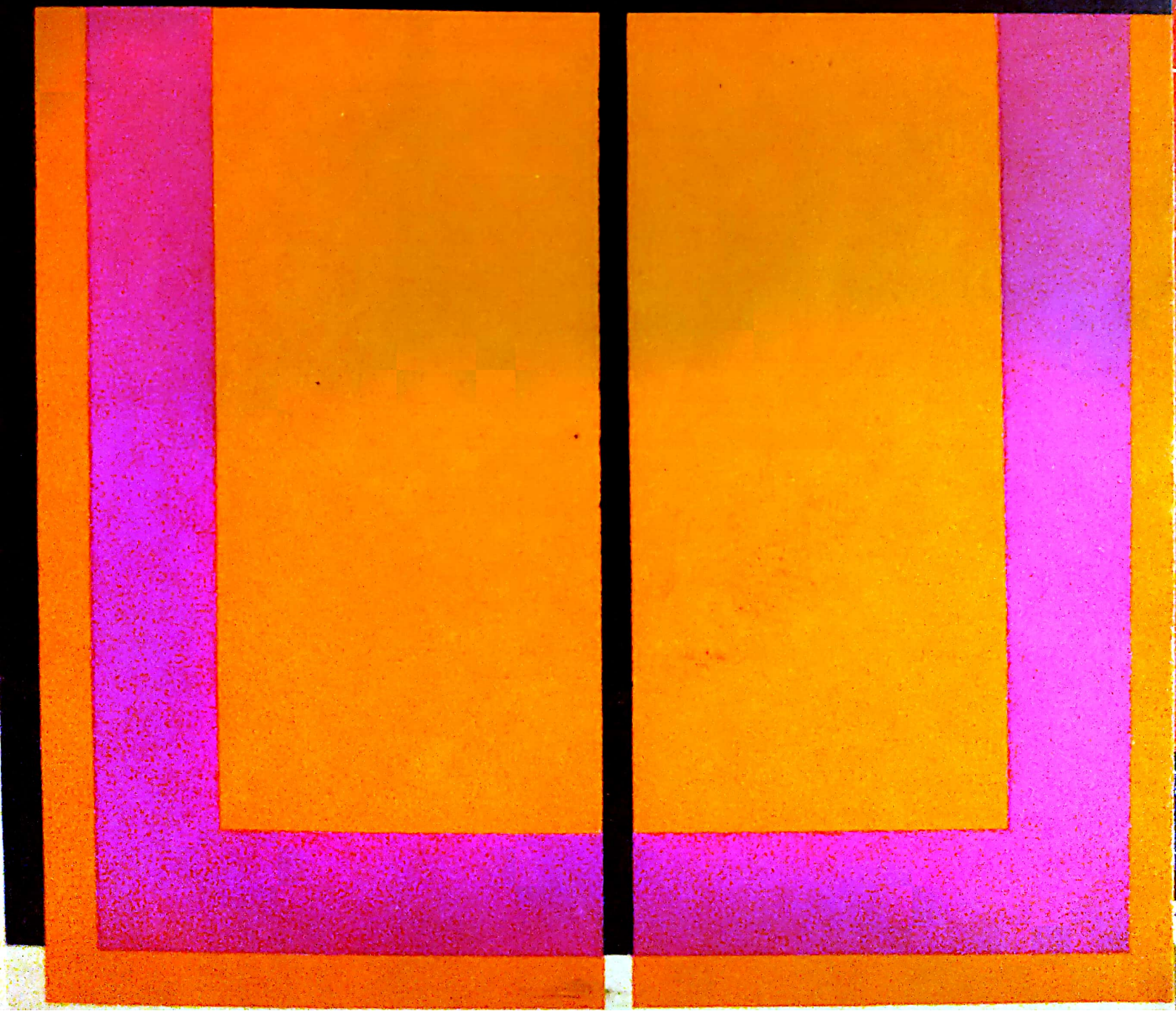
Mihai Nechifor Gheorghe Dănilă

medicația musculaturii netede



Scanned with OKEN Scanner

MIHAI NECHIFOR

GHEORGHE DĂNILĂ

medicația musculaturii netede

CENTRALA INDUSTRIALĂ DE MEDICAMENTE ȘI COSMETICE
BUCUREȘTI – 1985

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Prefață 5

CAPITOLUL I

MUȘCHIUL NETED—ASPECTE MORFOFUNCȚIONALE 7

A. Medicația sistemului nervos simpatic 13

B. Medicația sistemului nervos parasimpatic 18

1. Parasimpaticomimetice 18

2. Parasimpaticolitice 19

CAPITOLUL II

CALMODULINA 23

CAPITOLUL III

POLIPEPTIDELE ȘI MUȘCHIUL NETED 43

A. Angiotensinele 43

B. Kininele plasmatice 44

C. Opioizi endogeni 49

Alte polipeptide 54

1. Colecistokinina 55

2. Polipeptidul vazoactiv intestinal 57

3. Neurotensinele 59

4. Substanța P 61

5. Tahikininele 63

6. Ceruleinele 64

7. Somatostatina 66

8. Insulina și glucagonul 67

9. Vilikinina 68

CAPITOLUL IV

LIPIDELE BIOLOGIC ACTIVE ȘI MUȘCHIUL NETED 75

A. Musculatura netedă vasculară 76

B. Musculatura netedă digestivă 103

C Musculatura netedă respiratorie 110

D. Musculatura aparatului genital 115

CAPITOLUL V

MEDICAȚIA MUSCULATURII NETEDE RESPIRATORII 131

A Beta-stimulantele adrenergice 133

Scanned with OKEN Scanner

B. Derivaţi xantinici 135
1. Teofilina 139
2. Hidroalchilderivaţi ai teofilinei solubili în apă 140
3. Derivaţi piperazinici şi peperidinici ai teofilinei 142
C. Medicaţia parasimpaticolitică 145
D. Inhibitori ai eliberării de mediatori ai anafilaxiei 147

CAPITOLUL VI
MEDICAŢIA MUSCULATURII NETEDE VASCULARE 151
A. Medicaţia hipertensiunii arteriale 151
1. Medicaţia diuretică 154
2. Beta-blocantele 156
3. Tranchilizante minore 161
4. Gangliоplegice 162
5. Alfa-blocantele adrenergice 162
6. Neurosimpatoliticele 165
7. Substanţe cu acţiune musculotropă directă 167
8. Neuroleptice 170
9. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I în angiotensină II 170
10. Alcaloizi din veratrum 174
11. Saralazina 174
12. Inhibitori ai deplasării calciului 174
B. Medicaţia hipotensiunii arteriale 174
C. Tratamentul anginei pectorale 175
1. Coronarodilatatoare 176
2. Antagonişti ai calciului 183
3. Beta-blocantele adrenergice 190
4. Inhibitori ai agregării plachetare 190
D. Medicaţia afecţiunilor arteriale periferice 193
E. Medicaţia musculaturii venelor 196
F. Medicaţia migrenei 198
G. Substanţe medicamentoase utilizate în terapia cardiovasculară 198

CAPITOLUL VII
MEDICAŢIA MUSCULATURII NETEDE DIGESTIVE 223
1. Antispasticele 223
2. Purgative 226
3. Antidiareice 227
4. Medicaţia căilor biliare 228
5. Medicaţia ileusului paralitic 229
6. Medicaţia refluxului gastro-esofagian 230

CAPITOLUL VIII
MEDICAŢIA MUSCULATURII NETEDE UTERINE 234
A. Medicamente ce contractă uterul 234
B. Medicamente relaxante ale miometrului 245

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Abordarea medicației musculaturii netede dintr-o perspectivă fiziologică, fiziopatologică și în acord cu datele moderne despre autacoizi ni s-a părut a fi o necesitate atît din punctul de vedere al medicului practician cît și ca modalitate de înțelegere unitară a unora dintre cele mai însemnate progrese ale farmacoterapiei moderne.

Datorită multitudinii de factori ce interacționează cu această musculatură netedă implicată în numeroase procese normale și patologice cît și datorită punctelor de vedere diferite în literatură față de abordarea sistematică a medicației musculaturii netede, noi am preferat o modalitate care să permită realizarea unei lucrări pe care o sperăm utilă în practica terapeutică nemijlocită cu omul bolnav dar și ca mijloc de punere la punct a unor date moderne privitoare la unii autacoizi implicați major în fiziologia și patologia musculaturii netede și la unele mecanisme de acțiune medicamentoasă.

Intenția noastră nu a fost realizarea unei lucrări exhaustive ci aceea de a crea un instrument de lucru pentru medicul de diferite specialități cît și pentru medicii generaliști, farmaciști, studenți în medicină, farmacie și biologie etc.

Menționarea ori de cîte ori este posibil a denumirii medicamentului de pe piața românească și caracterizarea produselor industriei farmaceutice românești are drept scop tocmai ușurarea muncii practice farmacoterapice.

Atît în domeniul prezentării substanțelor medicamentoase cît și în cel al implicațiilor fizio-biochimice am selectat ceea ce ni s-a părut a fi modern, viabil, util și cu perspectivă pe plan teoretic și practic.

Indiscutabil și alte aspecte din complicata și atît de mult studiată medicație a mușchiului neted puteau fi eventual evocate și nu credem că selecția operată de noi are o valoare absolută.

Structurile chimice redate sperăm să ajute la înțelegerea mai bună a specificului substanțelor și a unor eventuale corelații structură-funcție.

Fiind o primă tentativă de prezentare în literatura noastră a medicației musculaturii netede dintr-un astfel de punct de vedere, vom fi recunoscători celor ce ne vor trimite sugestiile și observațiile lor.

Mulțumim conducerii Centralei Industriale de Medicamente și Cosmetice București pentru faptul că au făcut posibilă apariția lucrării.

Mihai Nechifor
Gh. Dănilă

Scanned with OKEN Scanner

MOTTO

„Primul nostru efort trebuie să fie de a afla care sînt lucrurile care să merite eforturile noastre".

Descartes

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL I

MUȘCHIUL NETED – ASPECTE MORFOFUNCȚIONALE

Mușchiul neted prezintă o deosebită importanță în structura și funcționarea unor organe și sisteme precum și a organismului în ansamblul său.

Dintre numeroasele particularități ale acestui tip de mușchi vom remarca pe scurt unele, în măsură în care spațiul lucrării de față ne permite, detalierea tuturor acestor caracteristici nefiind posibilă. Considerăm că unele precizări în această direcție ușurează și înțelegerea acțiunii medicamentelor la nivelul mușchiului neted.

Celulele musculare netede au mărimi și densități diferite în diferite organe. În taenia coli de cobai există de exemplu circa 190.000 celule/mm^3, pe secțiune transversală existînd circa 94.000 de celule/mm^2. Volumul unei fibre musculare netede viscerale este de circa 3 500 μm^3 (19). Spațiul intercelular ca și compoziția materialului intercelular, care ambele joacă un rol important atît în fiziologia cît și în patologia musculară, variază de la un mușchi neted la altul. În general spațiul intercelular este mai mare la mușchiul neted decît în cazul mușchiului striat (unde variază între 7—10% din volumul muscular).

Gabella (20) arată că în mușchiul circular ileal de cobai volumul spațial intercelular constituie circa 10—15%, în taenia coli de la același animal 25—30% iar în media aortei aproximativ 50—60%. Și în ceea ce privește compoziția materialului intercelular există deosebiri. Astfel colagenul are o pondere de 9,4 mg/g mușchi neted în mușchiul sartorius de cobai, de 36,1 mg/g în taenia coli de cobai și de 78,4 mg/g în aorta aceluiași animal (20),

În mușchiul neted ca în toate tipurile de mușchi există actină și miozină, proteine esențiale în contracție. În musculatura netedă de diverse tipuri raportul dintre filamentele subțiri și groase de actină variază de la 10/1 la 15/1 (50). Conținutul de actin din mușchii netezi ai vertebratelor variază între 50$\pm$4,7 mg/g în musculatura arterială la 27,5 $\pm$ 1,8 mg/g în mușchii digestivi (46, 48). Această concentrație este net superioară celei din mușchii scheletului unde se găsesc circa 22 mg/g.

Raportul între greutatea filamentelor de actină și a celor de miozină este la iepure de 5/1—1,8/1 în mușchiul neted și de numai 0,35/1 la mușchii scheletici de la aceeași specie.

Există unele deosebiri structurale între actina din diverse tipuri de mușchi.

Și cantitateă de tropomiozină din mușchiul neted (raportată la unitatea de masă) este mai mare decît în mușchii scheletici. Raportul actină : tropomiozină ar fi în mușchiul neted după Murphy și Colah (47) de 1/6.

În mușchiul scheletic există 2 subunități de tropomiozină notate α și β iar tropomiozina există sub forma de dimeri α_1, β_1, α_2, β_2 pe cînd în mușchiul neted există numai sub forma de β tropomiozină, fără a fi chiar identică cu forma din mușchii scheletici deoarece are un număr diferit de fragmente de cistină (13, 50).

În cazul miozinei filamentele din musculatura netedă vasculară la unele mamifere cum este iepurele au o lungime de 2,2 μm cu mult mai mult decît cele din mușchii scheletici la aceeași specie une nu depășește 1,5—1,6 μm (83).

În mare structura și greutatea moleculară a miozinei din mușchiul neted este similară cu cea din mușchiul scheletic avînd o greutate moleculară de 460.000 — 470.000 daltoni.

În mușchiul neted se găsesc și alte proteine al căror rol nu poate fi detaliat aici. Dintre acestea amintim filamina, proteină cu greutatea moleculară 480.000 (50) descoperită în 1975 de Wang și colab. (60). Această proteină în cantitate aproximativ egală cu 1/3 din cantitatea de miozină are o funcție incomplet precizată sugerîndu-se de către Stossel și Hartwig (55) că ea ar fi analoagă cu proteina ce se leagă de actină din macrofage (macrofage actin-binding protein).

Proteina M este similară cu proteina M din mușchii scheletici de pasăre (12). Ea se leagă de miozină și a fost detectată și în uterul uman. Mai există calmodulina care va fi tratată într-un capitol următor și altele.

Mușchiul neted are o complexitate deosebită și datorită faptului că la nivelul său se găsesc numeroși receptori farmacologici (fiziologici). Receptorii sînt impropriu denumiți farmacologici ei existînd la nivel muscular cu mult timp înainte de a-i evidenția noi prin tehnicile moderne de farmacologie biochimică. Prin intermediul acestor receptori mușchiul neted devine un efector a cărui activitate este determinată și uneori modulată de numeroase substanțe endogene active. În același timp, variate grupe de medicamente determină contracția sau relaxarea musculaturii netede.

Membrana fibrei musculare netede (pe care se găsesc și majoritatea receptorilor cunoscuți actualmente) a fost accesibilă studiului amănunțit relativ tîrziu din cauza faptului că diametrul redus al fibrei musculare netede (2—5 μm) face dificilă introducerea în celula de microelectrozi (27).

Rezistența electrică membranară la nivelul mușchiului neted este de 50 — 200 Kw cm^2, valoare mai mare decît în cazul altor țesuturi excitabile. Holman și Neild (27) consideră că aceasta reflectă o permeabilitate relativ mai scăzută pentru ioni față de alte membrane celulare. Capacitatea electrică raportată la suprafață este (după Singer și Walsh) (54) de 1,5 μF/cm^2 valoare în general și ea mai mare decît cea întîlnită la alte membrane celulare. Rezistivitatea mioplasmei este de circa 218 cm iar rezistivitatea joncțională de 267 cm (27, 41).

Există deosebiri importante între diferitele varietăți de mușchi neted în ceea ce privește excitabilitatea și proprietățile bioelectrice. Unele dintre acestea sînt redate în tabelul nr. 1 (după Creed) (12).

În ceea ce privește receptorii de pe celula musculară netedă aceștia au fost studiați în ultimii douăzeci de ani și mai ales după 1970. S-a determinat densitatea diferitelor populații receptoare în musculatura netedă din diverse

TABELUL NR. 1

VARIAȚIILE UNOR PROPRIETĂȚI BIOELECTRICE ALE MUȘCHIULUI NETED (după Creed) (12)

Mușchiul	Specia	Potențial de membrană (mV)	Constanta de timp (ms)	Viteza de conducere (mm/s)	Activitate spontană	Timpul de potențial de acțiune	Propagare
Anococcigian	șobolan	61	178	—	Absentă	Slab sau absent	Absentă
Anococcigian	iepure	48	—	—	Rară	Slab	
Traheal	cîine	59	449	6,2	Absentă	Absent	Absentă ?
Vezica biliară	cobai	37	100	18	Absentă	Gradat	Absentă
Artera pulmonară	iepure	57	182		Absentă	Absent	
Artera Carotidă	iepure	44	212		Absentă	Absent	
Vas deferent	cobai	57	100		Absentă	Tot sau nimic	Fără decrement
Uter negravid	șobolan	52	114	45	Burst	Gradat	Fără decrement
T. cu estradiol	șobolan	65	135		Burst	Gradat	Fără decrement
T. cu progesteron	șobolan	56	82		Burst	Tot sau nimic	Decremental
Vena portă	cobai	49	230	9,7	Burst	Tot sau nimic	Fără decrement
Stomac	cobai	58	130	12	Burst	Gradat	Decremental
Căi biliare	cobai	40	100	25	Burst	Gradat	Decremental
Taenia coli	cobai	53	107	63	Continuă	Tot sau nimic	Fără decrement
Rect	cobai	48	84	44	Continuă	Tot sau nimic	Fără decrement
Ureter	cobai	50	260	63		Gradat	Fără decrement

Scanned with OKEN Scanner

organe aparținînd multor specii. Astfel Burgen și colab. (9) arată că în musculatura ileală de cobai există circa 350 pmoli receptori muscarinici / gram de mușchi. Hill și colab. (25. 26) identifică circa 15 pmoli receptori H_1/g musculatură intensinală fiecărei celule musculare netede revenindu-i circa 2×10^3 receptori H_1.

Numeroase alte tipuri de receptori au fost identificați la nivelul mușchiului neted mergînd de la receptorii pentru opioizi endogeni pînă la receptorii pentru diverse polipeptide intestinale, de la receptorii pentru prostaglandine, tromboxani și prostaciclină pînă la receptorii mai de mult cunoscuți cum sînt cei pentru serotonină, catecolamine sau kinine plasmatice.

Sistemul nervos vegetativ simpatic și parasimpatic este implicat major în controlul activității musculaturii netede. Fără a ne propune în această lucrare tratarea medicației sistemului nervos vegetativ vom expune succint cîteva aspecte ale rolului sistemului nervos simpatic și parasimpatic și influența unor medicamente simpatico-mimetice și simpatico-litice, colinomimetice și colinolitice la nivelul musculaturii netede.

Musculatura netedă are în general atît inervație simpatică cît și parasimpatică, dar importanța celor două tipuri de inervație, numărul de receptori și rolul fiziologic diferă mult de la un tip de musculatură netedă la altul, uneori și între diverse specii. Există diferențe numeroase între cele două părți ale sistemului nervos vegetativ dintre care vom aminti faptul că raportul dintre numărul de fibre preganglionare și postganglionare este în cazul sistemului nervos simpatic de 1/20 ceea ce permite o descărcare mai difuză la nivelul efectorilor a influxurilor nervoase preganglionare simpatice față de un raport 1/1 în cazul fibrelor nervoase pre- și postganglionare parasimpatice.

Pe de altă parte o fibră nervoasă ganglionară vagală corespunde la circa 8 000 de celule din plexul lui Auerbach (19) ceea ce pune problema dacă într-adevăr poate exista o distribuție reală a fibrei vagului la toate cele 8 000 de celule și dacă nu există și alte elemente de reglare vegetativă ce duc azi în epoca descoperirii numeroșilor polipeptizi intestinali foarte activi biologic către noțiunea veche de „sistem vegetativ autonom intestinal", evident această noțiune fiind privită din unghiul cunoștințelor moderne.

Există variații și în ceea ce privește distanța dintre fibrele musculare netede și varicozitățile nervoase, distanțe ce variază între 200 Å în vasul deferent și 10.000 Å în unele vase de sînge (21). Antagonismul dintre simpatic și parasimpatic există la nivelul tuturor mușchilor netezi.

În ceea ce privește distribuția receptorilor adrenergici α_1, α_2, β_1 și β_2 la nivelul diverselor tipuri de musculatură netedă ca și efectele stimulării lor există considerabile variații. Astfel în mușchiul neted al vasului deferent de cobai prin activarea α receptorilor adrenergici se produce contracție la fel cu ceea ce se obține prin stimularea receptorilor colinergici de către acetilcolină, în contrast, la nivelul taeniei coli de cobai, stimularea colinergică veagală determină contracție, acest fenomen fiind inhibat atît de stimularea α cît și a β receptorilor adrenergici.

Stimularea β receptorilor adrenergici determină creșterea concentrației de AMP-ciclic în fibra muscuîară netedă, în cazul α receptorilor stimularea produce o scădere a concentrației acestui nucleotid ciclic sau nu modifică semnificativ concentrația de AMP ciclic.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele stimulării receptorilor adrenergici și colinergici în unele tipuri de musculatură netedă sînt prezentate în tabelul nr. 2 (după Goodman și Gilman) (21).

Mediatorul sistemului nervos simpatic este noradrenalina. Prezența noradrenalinei ca mediator în sinapsa efectoare a sistemului nervos simpatic este cunoscută din 1916. În plasma umană există o concentrație de noradrenalină de 3,73 μg/l față de circa 0,5 — 0,7 μg/l de adrenalină (22).

În ceea ce privește acetilcolina, mediatorul din sinapsele efectoare ale sistemului nervos vegetativ parasimpatic a fost identificată inițial în 1921 de Loewi la nivelul cordului de broască (22) dar apoi s-a demonstrat că toate sinapsele musculaturii netede ale sistemului nervos vegetativ parasimpatic au acetilcolină, că ea este mediator în ganglionii vegetativi simpatici și parasimpatici în unele structuri din sistemul nervos central, în medulo-suprarenală precum și în joncțiunea neuromusculară striată.

După cum se vede ea depășește sfera sistemului nervos vegetativ parasimpatic. De menționat că prezența acetilcolinei a fost dovedită și la nivelul unor organe cu inervație postganglionară simpatică cum sînt vasele musculaturii striate și glandele sudoripare (22).

Buin și Rand (10, 11) au demonstrat că și în sinapsa adrenergică există o mică eliberare de acetilcolină sub acțiunea sistemului nervos, acetilcolină ce are, se pare, un rol modulator față de eliberarea de noradrenalină.

Vizi și colab. (58) au demonstrat în 1974 că o serie de peptide cum sînt gastrina și colecistokinina pe lîngă acțiunea proprie, contractă mușchiul neted ileal și prin eliberarea de acetilcolină.

În musculatura netedă există în general receptori colinergici muscarinici. Existența receptorilor nicotinici în musculatura netedă este controversată (5, 31, 57).

Mușchiul neted cunoaște și fenomenul de desensibilizare la aplicarea prelungită sau în doze mari de acetilcolină ceea ce are la bază un fenomen de hiperpolarizare membranară (5), posibilitatea unei scăderi a afinității receptorilor mușcarinici pentru acetilcolină fiind și ea luată în considerație.

Fixarea acetilcolinei pe receptorul muscarinic este urmată de depolarizare membranară consecutivă modificărilor de transport ionic membranar. Există și două fenomene biochimice consecutive stimulării receptorilor muscarinici și anume creșterea concentrației de GMP ciclic și intensificarea turnoverului fosfaditilionozitolului (29, 34). Intensificarea turnoverului fosfolipidelor de către acetilcolină determină între altele și eliberarea din aceste fosfolipide în ritm crescut acizi grași polinesaturați, precursori de prostaglandine, tromboxani, prostaciclina și leukotriene punînd astfel la dispoziție o cantitate sporită de precursori ai acestor lipide biologic active mult implicate în mecanismul contracției musculaturii netede.

Rolul GMP-ului ciclic este incert în contracția mușchiului neted. Katsuki și colab. (30), Schmit și colab. (52) au demonstrat că substanțe musculotrope puternic relaxante vasculare cum este nitroprusiatul de sodiu determină o creștere a concentrației GMP-ului ciclic în mușchiul neted vascular ce este mult mai mare decît cea produsă de stimularea receptorilor muscarinici.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL NR. 2

EFECTELE STIMULĂRII RECEPTORILOR COLINERGICI ŞI ADRENERGICI LA NIVELUL UNOR TIPURI DE MUSCULATURĂ NETEDĂ (după Goodman şi Gilman) (21)

Tipul de musculatură netedă	Receptori adrenergici	Stimulare adrenergică		Receptori colinergici	Stimulare colinergică	
		Efect	Intensitatea acţiunii		Efect	Intensitatea acţiunii
Muşchi radial al irisului		Contracţie (midriaza)	++	M	—	
				M	—	
Muşchi ciliari		Relaxare	+	M	Contracţie	+++
Coronare		Constricţie	+	M	Dilatare	±
Coronare		Dilataţie	++	M	—	—
Arteriole din piele şi mucoase		Constricţie	+++	M	Dilatare	?
Arteriole cerebrale		Constricţie	foarte slabă	M	Dilatare	
Vene		Constricţie	++	—	—	
Vene		Dilataţie	++	—	—	
Muşchi bronhiali		Dilataţie	+			
		Relaxare		M	Constricţie	++
Stomac (mobilitate + tonus)		Scad	+	M	Cresc	+++
Sfincter		Contracţie (uzual)	+	M	Relaxare	+
Intestin (tonus, motilitate)		Scad	+	M	Cresc	+++
Vezică şi căi biliare		Relaxare	+	M	Contracţie	+
Detrusorul vezicii urinare		Relaxare	+	M	Contracţie	+++
Trigonul şi sfincterul vezicii urinare		Contracţie	++	M	Relaxare	++
Ureter (motilitate şi tonus)		Creşte (uzual)	+	M	Creşte	+
Miometru gravid		Contracţie	(slabă)	M	Variabil	
negravid		Relaxare	+			

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește receptorii adrenergici, studiind efectele stimulatoare sau inhibitoare asupra tonusului muscular pe care le au stimularea lor, Bulbing (7) arată că pentru o acțiune inhibitoare prin stimulare α (ce se întîlnește în cazul unor mușchi cum este taenia coli) se produce prin hiperpolarizare membranară un rol important jucîndu-l ionii de calciu și potasiu.

Acțiunea de stimulare a contracției de către stimulanți α adrenergici are la bază depolarizarea membranei fibrei musculare netede. În ceea ce privește inhibiția activității musculaturii netede prin stimularea receptorilor β adrenergici, Bulbing (7) consideră că ea are la bază două fenomene importante și anume suprimarea activității spontane membranare, iar al doilea este reducerea forței de contracție. Aceste două efecte ale beta-stimulării se întîlnesc în toate tipurile de musculatură netedă studiate.

Efectul izoprenalinei (beta-stimulant pur și nespecific) nu depinde de schimbări (în limite destul de largi) ale concentrației Na^+, K^+ și Cl^- în mediul extracelular. Pe de altă parte hiperpolarizarea membranară dată de izoprenalină este potențată de prezența în exces de ioni de Ca^{++} în lichidul extracelular.

În mușchiul neted (taenia coli a fost studiată mai intens) acțiunea beta-adrenergică este abolită în două condiții (31):

a) În absența totală a ionilor de natriu (39).

b) După un tratament îndelungat cu ouabainã (61).

După părerea lui Van Breemen și colab. (6) ambele situații, prin mecanism deosebit determină ca o consecință indirectă a cumulării în exces a Ca^{++} în celulă.

Medicația sistemului nervos vegetativ simpatic și parasimpatic a fost prezentată în diverse lucrări (14, 17, 15, 56, 16) și o vom aminti numai pe scurt în continuare. Considerăm necesar acest lucru datorită multiplelor și mportantelor implicații ale acestor substanțe în terapia disfuncțiilor musculaturii netede.

A. MEDICAȚIA SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC

Cuprinde medicamente simpaticomimetice și medicamente simpaticolitice.

Substanțele simpaticolitice se împart în α și β-blocante precum și „neurosimpatolitice" care acționează pe terminațiile nervoase simpatice dar nu asupra receptorilor.

După ce în 1948 Ahlquist a împărțit receptorii pentru catecolamine în α și β (receptorii dopaminergici fiind mult mai tîrziu descoperiți) s-a pus problema existenței particularităților și distribuției acestor receptori în toate țesuturile inclusiv mușchiul neted.

Ahlquist a ales drept exemplu uterul unde receptorii α și β coexistă dar au acțiuni opuse (α-stimularea produce efecte excitatoare iar β — acțiuni inhibitoare).

Divizarea populației de receptori beta în două subpopulații s-a făcut în 1965 (32) iar identificarea β_1 și β_2 receptorilor după 1974 (4, 33), deși existau încă unele date anterioare ce pledau pentru această diviziune. Astfel după 1964 s-a observat că unele substanțe ca butoxamina (36), dintre isopropila

metoxamina și H 35/25 (38) blochează acțiunile izoprenalinei pe receptorii vasculari (β_2) dar nu și pe cei miocardici (denumiți ulterior β_1).

Coexistența β_1 și β_2 receptorilor pe un singur tip de musculatură netedă a fost și ea controversată. În 1975 Furchgott (18) demonstrează coexistența ambilor tipuri de beta-receptori pe musculatura bronșică (ce-i drept cu predominența β_2 receptorilor) și faptul că ambii receptori stimulați determină bronhorelaxare.

Amintim că proporția relativă a celor două populații de receptori beta variază între 85% β_1 receptori în cord și 98% β_2 receptori (din totalul receptorilor beta) în cerebel (44).

Se pare că uneori se ajunge în organism (dar nu pe țesutul muscular neted) la existența unei singure populații de beta-receptori pe o celulă astfel, pe astroglia de fetus de șobolan există numai β_1 receptori iar pe limfocitele umane și de șobolan numai β_2 receptori (1, 44).

Ficatul de șobolan și mușchiul soleus de la pisică conțin de asemenea, numai β_2 receptori (43, 23). Beta blocantele nu antagonizează cu aceeași ușurință acțiunea diverselor simpatomimetice pe diverse tipuri de musculatură. Prezentăm în tabelul nr. 3 diferențe în acțiunea metoprololului (β_1—blocant selectiv și H 35/25*i*($beta_2$ blocant selectiv) față de acțiunea unor simpaticomimetice pe diferite tipuri de musculatură (după Wagner și colab.) (59).

S-a mai constatat că nucleotidele purinice alterează afinitatea receptorilor beta-adrenergici pentru antagoniștii lor specifici iar ionii de magneziu cresc această afinitate (51, 35, 62). Deși un element esențial al mecanismului de funcționare al beta receptorilor adrenergici constă în creșterea concentrației celulare de AMP ciclic consecutiv stimulării adenilatciclazei de betastimulante, sînt date ce arată că nivelul GMP-ului ciclic influențează și el acțiunea β simpaticomimetică prin influențarea afinității beta-receptorilor pentru agoniștii lor specifici (24).

S-au studiat mult necesitățile de conformație structurală pentru acțiunea substanțelor beta-stimulante. Dintre acestea amintim pe acelea ca unghiul θ_1 să fie de 0— 60° (preferabil 50°) iar unghiul θ_3 și θ_4 să fie sub 180° (Fig. nr. 1). Structura unui β_2 stimulant: salbutanolul) (după Motohaschi și Nishikawa) (45).

În general beta-stimularea produce, cu unele excepții relaxarea musculaturii netede. Anderson și Nilson (2) au arătat existența unei corelații între

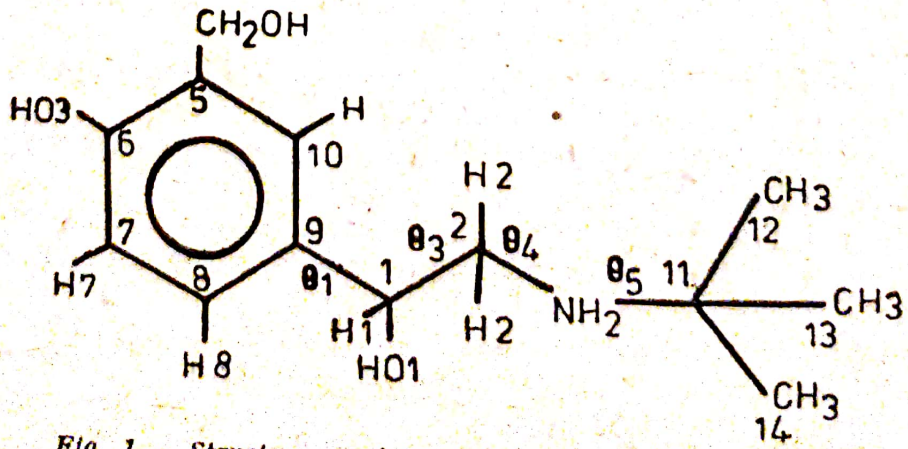


Fig. 1 — Structura unui beta-stimulant (după Motohashi)

TABELUL NR. 3

ACȚIUNEA UNOR BETA—BLOCANTE (METOPROLOL ȘI H 35/25) ASUPRA EFECTULUI UNOR SIMPATICOMIMETICE PE DIVERSE TIPURI DE MUSCULATURI* (Valorile pA_2) (după Wagner și colab) (59)

Organul	Betablocant	Izoprenalina	Adrenalina	Noradrenalina	Fenoterol
Atriu sting de iepure	Metaprolol	7,48 ± 0,04	7 ± 0,07	7,45 ± 0,07	8,06 ± 0,09
	H 35/25	5,48 ± 0,06	5,51 ± 0,04	5,39 ± 0,07	6,37 ± 0,05
Ileon de iepure	Metaprolol	5,81 ± 0,03	4,77 ± 0,08	6,70 ± 0,06	—
	H 35/25	5,36 ± 0,04	—	—	—
Trahee de cobai	Metaprolol	6,29 ± 0,03	6,14 ± 0,01	6,49 ± 0,02	6,75 ± 0,03
	H 35/25	6,48 ± 0,04	6,74 ± 0,02	5,96 ± 0,06	6,96 ± 0,02

* Metoprolol în concentrație de 10^{-7}—10^{-4} M
H 35/25 în concentrație de 3×10^{-6}—10^{-4} M

Scanned with OKEN Scanner

creșterea concentrației de AMP ciclic sub influența izoprenalinei și relaxarea musculaturii colonului mediată de betareceptorii adrenergici.

Creșterea concentrației de AMP ciclic în diverse țesuturi ca uter, ileon după izoprenalină a fost determinată de autori cum ar fi Inatomi și colab. (28), Marshall și Kroeger (40) etc.

Mecanismul prin care AMP-ul ciclic induce relaxare musculară este controversat. Se pare că acest nucleotid ciclic favorizează acumularea Ca^{++} în microzomi reducînd astfel cantitatea de calciu ce participă la contracție (2, 49).

Reducerea contracturii musculare netede prin izoprenalină a mai fost explicată și prin reducerea permeabilității membranei celulare pentru calciu (8). Miometrul de șobolan depolarizat în soluție izotonică de K^+ este relaxat de izoprenalină în absența Na^+.

Stimularea receptorilor alfa are atît efecte inhibitoare la nivelul mușchiului neted cît și efecte excitatoare.

Ionul de calciu pare a fi mai important pentru stimularea α receptorilor decît pentru acțiunea mediată de β receptori (42).

Contracția dată de noradrenalină consecutiv stimulării α receptorilor din unele tipuri de mușchi neted se consideră a fi legată de acțiunea de eliberare a calciului intracelular din locurile în care el este stocat.

Bulbing și colab. (8) au elaborat un model care să explice unitar implicarea α și β receptorilor adrenergici în contracția mușchiului neted, model care susține că acțiunile α adrenergice se explică prin modificarea permeabilității membranare pentru Ca^{++} și a penetrației acestui ion prin membrana celulară în acțiunile α—adrenergice se explică prin scăderea nivelului Ca^{++} liber intracelular (prin captarea Ca^{++} în locuri de stocare, prin scoaterea de Ca^{++} din celulă prin schimb $Na^+ - Ca^{++}$ sau alte mecanisme) (figura nr. 2) (după Bulbing și colab.) (8).

Date despre beta-blocanți vor mai fi prezentate la capitolul privind medicația aparatului circulator.

Dintre alfa-blocante menționăm :

— Fenoxibenzamina
— Dibenamina
— Fentolamina
— Talazolina
— Prazosinul — α_1 blocant selectiv de valoare în terapia HTA
— Azapetina
— Alcaloizi de ergot
— Benzodioxanii — piperoxanul
— debozanul
— Yohimbina — selectiv inhibitor al α_2 receptorilor.

Alfa-blocantele au mult mai puține utilizări practice decît beta-blocantele.

Utilizările cele mai importante terapeutice sînt în tratamentul HTA (îndeosebi a celei de feocromocitom), șocului și a unor afecțiuni vasculare periferice (sindromul Raynaud, acrocianoza etc.).

Neurosimpatoliticele sînt tratate la capitolul rezervat medicației hipertensiunii arteriale.

Scanned with OKEN Scanner

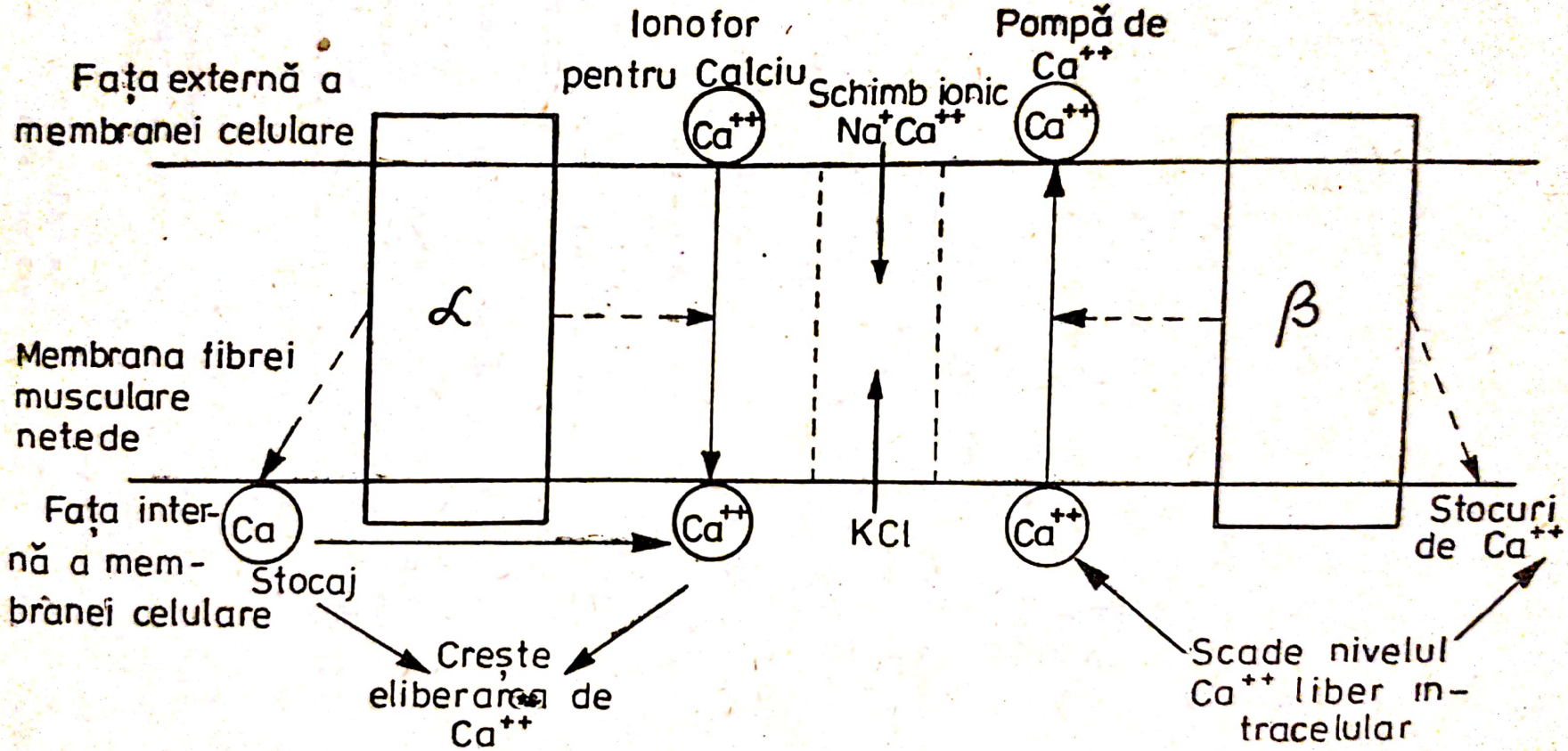


Fig. 2 p. 13 — Mișcarea Ca^{++} și activitatea alfa și beta receptorilor (Bulbring și colab.)

B. MEDICAȚIA SISTEMULUI NERVOS PARASIMPATIC

Influențează într-o măsură importantă musculatura netedă.

1. Parasimpaticomimetice

Parasimpaticomimeticele se împart în două grupe : a) directe, ce acționează pe receptori ; b) indirecte, ce inhibă enzimele de metabolizare a acetilcolinei mărind concentrația acesteia.

a) Noțiunea de parasimpaticomimetic a introdus-o Dale pentru a arăta că acetilcolina administrată experimental reproducerea efectele stimulării parasimpaticului. Loewi este cel care arată primul în 1921 că mediatorul chimic al parasimpaticului este acetilcolina (identificată chimic ca atare în 1926). Ulterior s-a demonstrat că acetilcolina este mediator și în sinapsa ganglionară a sistemului nervos simpatic și în unele zone din SNC precum și în sinapsa postganglionară simpatică a glandelor sudoripare. Acetilcolina este inactivată de colinesteraza specifică cu o greutate moleculară de 250.000 daltoni (care s-a dovedit că este prezentă în țesutul cerebral sub forma a mai multor izoenzime).

În organism acetilcolina acționează atît asupra receptorilor nicotinici cît și asupra celor muscarinici. Pe musculatura netedă sînt larg predominenți receptorii muscarinici. Acetilcolina și substanțele colinomimetice stimulează contracțiile musculaturii netede digestive, produc bronhoconstricție, determină vazodilatație, mioză (contracția fibrelor musculare netede iriene), relaxarea canalelor Schlemm. Contractă musculatura vezicii urinare, ureterelor, uterului și trompelor uterine.

Acetilcolina sintetizată în 1867 de Bayer practic nu se utilizează azi în terapie. Stimularea receptorilor muscarinici de către acetilcolină se însoțește de creșterea concentrației celulare de GMP ciclic și importante modificări de permeabilitate ionică membranară.

Pilocarpina este un alcaloid obținut din plantele din genul Pilocarpus originare din America de Sud. A fost izolată în 1875 și este mult mai folosită decît acetilcolina. Are utilizări îndeosebi în tratamentul glaucomului (sub formă de colir).

Muscarina este tot un alcaloid natural fără nici o utilizare clinică dar util experimental.

Arecolina izolată din Areca catedru este fără utilizare terapeutică.

Dintre colinomimeticele directe de semisinteză și sinteză amintim :

— metacolina (acetil-β-metilcolina) care are o durată de acțiune superioară acetilcolinei și la care efectele muscarinice predomină față de cele nicotinice
— carbacolul
— betanecolul — cu acțiuni muscarinice evidente
— oxotremorina compus sintetic cu efecte importante pe SNC
— aciclidina (Glucostat®) compus sintetic utilizat în tratamentul glaucomului (soluții intraconjunctivale 0,5—4%)

b) Parasimpaticomimeticele indirecte

Sînt substanțe ce nu acționează direct pe musculatura netedă ci blochează acetilcolinesteraza, reduc catabolizarea endogenă a acetilcolinei și

provoacă astfel apariția de efecte farmacologice prin creșterea concentrației tisulare a acestor neuromediatori.

Parasimpaticomimeticele indirecte se împart în substanțe cu acțiune reversibilă și substanțe cu acțiune ireversibilă.

Parasimpaticomimeticele indirecte ireversibile sînt cele care se utilizează terapeutic.

Prima substanță cunoscută din această grupă este fizostignina (numită și ezerină) extrasă din planta Phyhostigma venosum originară din Africa de Vest. Boabele de Calabar au fost aduse în Anglia în 1840 dar prima aplicare în scop terapeutic s-a făcut în 1877 (anterior se mai utilizase ca otravă în Africa).

În 1931 s-a introdus în terapeutică neostigmina.

Alți inhibitori reversibili de colinesterază utilizați practic sînt edrofonin (Tensilon®) și clorura de ambenoniu (23).

Se mai folosesc piridostigmina (Mestinon®), demecarium (Humorsol®) benzpirinium (Stigmonene®).

Principalele utilizări clinice ale acestor medicamente sînt tratamentul ileusului paralitic, retenției urinare post-chirurgicale, miasteniei gravis, glaucomului etc.

Inhibitorii ireversibili de colinesterază sînt esteri organofosforici cunoscuți de la jumătatea secolului trecut și care sînt utilizați ca insecticide. Nu au utilizări terapeutice dar provoacă destul de frecvent intoxicații care sînt în esență intoxicații endogene cu acetilcolină.

2 Parasimpaticolitice

Vom prezenta succint principalele substanțe ce blochează receptorii muscarinici, ele influențînd musculatura netedă și avînd numeroase aplicații în terapie.

Primele substanțe cunoscute din această grupă sînt atropina extrasă din Atropa belladona și scopolamina obținută din Scopolia carniolica. Preparate din aceste plante ca și din altele ce conțin aceiași alcaloizi cum sînt Hyosciama niger. Datura stramonium etc. s-au folosit încă din antichitate de către romani și hinduși cît și în timpul Evului Mediu dar mai frecvent ca otrăvuri decît în scop terapeutic.

Primele acțiuni cunoscute ale acestor substanțe au fost aceea de midriază (observată încă în antichitate) și cele de blocare a stimulării vagale a cordului și de reducere a secreției salivare, studiate experimental secolul trecut. Mai tîrziu s-a demonstrat că ele blochează receptorii muscarinici ai acetilcolinei.

Atropina suprimă motilitatea digestivă dată de acetilcolină dar nu suprimă complet motilitatea intestinală produsă de impulsurile vagale (fapt incomplet explicat) (21). Spasmele căilor biliare sînt eficient lizate de atropină. Musculatura netedă bronșică este relaxată mai puternic de atropină decît de scopolamină. Bronhodilatația atropinică este mai slabă decît cea dată de izoprenalină și alte beta-stimulante adrenergice.

Atropina blochează vasodilatația dată de administrarea de acetilcolină dar dacă este administrată în lipsa acetilcolinei nu modifică semnificativ tonusul musculaturii netede vasculare. Ea dilată căile urinare, dar nu influențează semnificativ uterul uman.

Scanned with OKEN Scanner

O serie de derivaţi sintetici şi semisintetici care blochează receptorii muscarinici de pe musculatura netedă sînt frecvent utilizaţi în practică. Dintre aceştia menţionăm :

— Metilscopolamina (Pamine®) cu o durată de acţiune de circa 8 ore utilizată îndeosebi în colici digestive
— Homoatropina — utilizată în soluţie 2—5% pentru acţiunea midriatică (care durează ceva mai puţin de 24 ore)
— Butilscopolamina (Scobutil®, Buscopan®) — substanţă cu o puternică acţiune antispastică utilizată în tratamentul unor colici digestivi şi urinare

Dintre derivaţii sintetici de amoniu quaternar menţionăm :

— Glycopirolatul (Robin®)
— Hexociclium (Tral®)
— Clinidinium (bromură) (Quarzan®)
— Metantelina (Banthine®)
— Oxifenoniu (Antrenyl®)
— Mepenzolat (Cantil®)

Există şi derivaţi cu structuri de amine terţiare utilizaţi atît ca antispastice cît şi ca midriatice. Ca antispastice se utilizează (29) :

— Trifenamilul (Trocinate®)
— Diciclomina (Bentyl®)

Ca midriatice se utilizează (pentru acţiunea lor mult mai scurtă decît a atropinei) :

— Ciclopentolatul (Cyclogyl®)
— Tropiamida (Mydriacyl®)

Dată fiind complexitatea acţiunilor sistemului nervos vegetativ asupra musculaturii netede se poate aprecia că nici în prezent şi nici în viitor substanţele ce influenţează activitatea acestui sistem nu-şi vor pierde importanţa terapeutică în tratamentul bolilor ce afectează într-un fel sau altul acest tip de musculatură.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. AARON R.D., NIES A.S., GAL J., NEGSTRAND L.R., MOLINOFF P.B. — *J. Clin Invest.* 1980, vol. 65, p. 949.
2. ANDERSSON R., NILSON K. — *Nature New. Biol.* 1982, vol. 238, p. 119
3. ASHTON F.T., SONELYO A.V., SONELYO A.P. — *J. Mol. Biol.* 1975, vol. 98 p. 17
4. BERTHELSEN S., PETTINGER W.A. — *Life Sci.* 1977, vol. 21, p. 595
5. BOLTON T.B. — *Brit. Med. Bull.* 1979, vol. 35, p. 275
6. BREEMEN and C., FARINAS B.R., CASTEELS R., GERBA P., WUYTACK F., DETH R. — *Philos Trans. R. Soc.,* London 1973, 89, p. 522
7. BÜLBRING E. — *Brit. Med. Bull.* 1979, vol. 35, p. 285
8. BÜLBRING E., OHASHI H., TOMIȚA T. — în *Smooth Muscle* edited by Bulbring E., Branding A.E., Jones A.W., Tomița T, Edward Arnold (London) 1983 p. 219
9. BURGEN A.S.V., HILEY C.R., YOUNG J.M. — *Br.J. Pharmacol.* 1974, vol. 50, p. 145
10. BURN I.H., RAND M.J. — *J. Physiol.* (London) 1957, vol. 138, p. 172
11. BURN I.H., RAND M.J. — *Nature* (London) 1959, vol. 184, p. 163
12. CREED K.E. — *Brit. Med. Bull.* 1979, vol. 35, Nr. 3, p. 243
13. CUMMINS P., PERRY S.V. — *Biochem. J.* 1974, vol. 141, p. 43
14. CUPARENCU B. — *Curs de farmacologie pentru medici*, Editura Dacia, Cluj-Napoca 197
15. DOBRESCU D. — *Farmacoterapia*, Editura Medicală, București 1982
16. DRAGOMIR M. — *Medicația sistemului nervos vegetativ*, Editura Medicală, București
17. DUMITRESCU S., BOBULESCU V., MUNGIU O.C. — *Curs de farmacologie*, Litografia IMF Iași, 1980
18. FURCHGOTT R.F. — În *Vasculdr Neuroeffector Mechanisms* 2-nd Int. Symp Odense, Karger 1976, p. 131
19. GARBELLA G. — *Cell Tissue Res.*, 1976, vol. 170. p. 161
20. GARBELLA G. — *Brit. Med. Bul.*, 1979, vol. 35, Nr. 3, p. 213
21. GOODMAN L.S., GILMAN A. — În *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Sixth Edition MacMillan (New York, Toronto, London) 1980, p. 59, 67
22. HAULICA I. — *Sistemul nervos vegetativ*, Editura Medicală București, 1975, p. 89
23. HEDBERG A., MINNEMAN K.P., MOLINOFF P.B. — *J. Pharm. Exp. Ther.* 1980, 212 p. 503
24. HEGSTRAND L.R., MINNERMAN K.P., MOLINOFF P.B. — *Nature*, 1979, vol. 281, p. 114
25. HILL D.K. — Physiol (London) 1965 vol. 179, p. 368
26. HILL S.J., YOUNG J.M., MARRIAN D.J. — *Nature* (London) 1977, vol. 270, p. 361
27. HOLMAN M.E., NEIL T.O. — *Brit. Med. Bull.* 1979, vol. 35, Nr. 3, p. 235
28. INATOMI N., TAKAYANAGI I., UCHIDA M., TAKAGI K. — *Eur. J. Parmac.*, 1974, vol. 26, p. 73
29. JAFFERZI S.S., MIDRELL R.H., — *Biochem. J.* 1976, vol. 154, p. 653
30. KATSUKI S., ARNOLD W.P., MURAD F. — *J. Cyelic. Nucl. Res.* 1977, vol. 3, p. 239
31. KURIYAMA H., OSA T., TASAKI K. — *J. Gen. Physiol.* 1970, vol. 55, p. 48
32. LANDS A., LUDUCNA F.P., BUZZO H.J. — *Life Sci.* 1967, vol. 6, p. 2 241
33. LANGER S.Z. — *Biochem. Pharmacol.* 1974, vol. 23, p. 1 793
34. LEE T.P., KUO J.F., GREENGARD P. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1972, vol. 69, p. 3 287

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL II

CALMODULINA

Ionii de calciu sînt esenţiali pentru producerea contracţiei musculaturii netede. Două sisteme biologice par a fi dotate cu proprietăţi ce permit legarea şi deplasarea intracelulară a ionului de calciu şi anume calmodulina şi alte proteine oarecum înrudite şi sistemul prostaglandinic.

Ideea unui reglator intracelular al activităţii fosfodieterazei a apărut în 1967 la Cheung (12). În 1970 s-a stabilit că este vorba de o proteină termostabilă care are proprietatea de a lega ionii de claciu (13, 39).

Acest fapt s-a dovedit fundamental demonstrîndu-se ulterior numeroase implicaţii ale complexului calciu-calmodulină în funcţionarea nu numai a musculaturii netede ci şi a numeroase alte ţesuturi şi organe.

Proteinele contractile (actina şi miozina) sînt prezentate în toate tipurile de muşchi (scheletic, cardiac şi neted). Ele se găsesc în cantităţi variabile în toate celulele cu carioţe (67).

O deosebire majoră între miozina purificată din muşchiul scheletic şi cardiac pe de o parte şi miozina izolată din muşchiul scheletic pe de altă parte constă în faptul că activarea complexului miozină-ATP-aza Mg^{++} dependentă de către actină se face de actină în mod deosebit.

În muşchiul scheletic complexul miozină-ATP-ază poate fi activat fără o modificare prealabilă a moleculei de miozină pe cînd în muşchiul neted acest lucru nu este posibil şi miozina trebuie în prealabil fosforilată la catena de 20.000 daltoni şi abia apoi poate fi activată de actină (2).

Fosforilarea miozinei este obligatorie în muşchiul neted pentru a se putea produce interacţiunea actină-miozină.

Dacă privim global toate tipurile de muşchi atunci se cunosc trei sisteme care modulează interacţiunea miozină-actină :

a) legarea directă a Ca^{++} la miozină
b) folosirea reversibilă a miozinei
c) acţiunea troponinei

În muşchiul neted este dominant mecanismul de fosforilare reversibilă a miozinei (18).

Această fosforilare este la rîndul ei guvernată de complexul calciu-calmodulină.

Acţiunea troponinei joacă rolul principal în muşchiul scheletic. La vertebrate se pare că cel mai important mecanism modulator este legarea directă a calciului la miozină.

Scanned with OKEN Scanner

Complexul Ca^{++}-calmodulină activează o enzimă numită miozin-kinaza care fosforilează catena de 20.000 daltoni a miozinei.

Miozina fosforilată dar nu și cea nefosforilată interacționează cu actina și determină contracția mușchiului neted.

În mușchi există și o fosfatază ce catalizează defosforilarea miozinei astfel încît în mușchiul neted se produce de fapt un proces ciclic.

Dependența miozin-(lingh-chain) kinazei de prezența complexului calmodulină $-Ca^{++}$ este redată în tabelul nr. 4 (după Adelstein și colab.) (1).

TABEL NR. 4

DEPENDENȚA MIOZIN—(LINGH—CHAIN) KINAZEI DIN MUȘCHIUL NETED DE COMPLEXUL CALMODULINĂ—Ca^{++} (după Adelstein și colab.) (1)

Condiții de testare a miozin-kinazei	Încorporarea în LC/min (d.p.m.)	Activitatea specifică a kinazei (umol/mg/min)
+ Ca^{++} + calmodulina	278.00	3
+ EDTA + calmodulină	3.000	—
+ Ca^{2+}	3.900	—
+ EDTA*	2.900	—

* EDTA = chelator de calciu

Tabelul arată că fără calciu calmodulina este ineficientă după cum și ionul de calciu singur nu poate activa această miozin-kinază. În absența complexului Ca^{++}—calmodulină enzima este inhibată.

În mușchiul neted există două fosfataze care defosforilează miozina și anume:

— fosfataza I — un trimer compus din trei unități
— de 60.000 daltoni
— de 55.000 daltoni
— de 38.000 daltoni
— fosfataza II — un monomer de 43.000 daltoni.

Faptul că activitatea calmodulinei este indisolubil legată de prezența ionilor de calciu a fost demonstrată în 1972 (40, 71, 70).

Calmodulina este foarte răspîndită în lumea vie. Ea se găsește în corpul animalelor aflate pe trepte diferite de evoluție de la mamifere pînă la protozoare (15, 33, 79). A fost identificată și în moluște, nemathelmiți (75) iar Anderson și Cornier (3) au izolat calmodulină în plantele superioare.

Această proteină se găsește în cantități variabile în practic toate țesuturile și organele animale.

Vaman și colab. (73) o identifică în creierul bovin, Grale și colab. (30) în corpii denși postsinaptici, Boudreau și Drummond (5) în ganglionul cervical superior, Valverde și colab. (72) în pancreas, Burgess și colab. (9) în limfocite și exemplele ar putea continua. În eritrocitele oamenilor normali există $0,174 \pm 0,055$ μg calmodulină / μg hemoglobină. Dintre diferitele părți ale

celulei se poate afirma că în general, citoplasma conține cantități mai mari de calmodulină. Ea se găsește și în nucleu, microzomi, membrane sinaptice dar în cantități mai mici.

Smoake și colab. (62) susțin că mitocondria hepatică nu conține calmodulină. Alți autori arată însă că s-au găsit totuși 3,6 μg/mg și în acest organit. Adiția calciului în mediu crește proporția legării calmodulinei de diferite membrane intracelulare și de membrana celulei pe cînd îndepărtarea ionului de calciu din mediu are un efect invers.

Din punct de vedere structural ca și din punct de vedere al proprietăților există unele mici deosebiri între calmodulina din diverse clase mari de viețuitoare. De asemenea există deosebiri între calmodulina și troponina C.

Prezentăm unele deosebiri de structură între aceste substanțe în tabelul Nr. 5 după Jamilson și colab. (36).

TABEL NR. 5

STRUCTURA CHIMICĂ A CALMODULINEI COMPARATIV CU CEA A TROPONINEI C (după Jamilson și colab.) (36)

Reziduu de aminoacid	Calmodulină bovină	Calmodulină de T. piriformis	Troponina C de iepure
lizină	7	7,72	9
Tml	1	—	—
His	1	2,3	1
Arg	6	5,4	7
Asp	23	23,5	22
Thr	12	10,6	6
Ser	4	4,7	7
Glu	27	26,5	31
Pro	2	2,3	1
Bly	11	12,1	13
Ala	11	10,7	13
Val	7	6,2	7
Met	9	8,1	10
Ile	8	9,2	9
Leu	9	13,6	9
Tyr	2	1	2
Phe	8	8,5	10
1/2 CyS	0	0	1

Calmodulina poate lega 4 ioni de calciu pe moleculă și după opinia multor autori are în structura sa aminoacizi dispuși sub forma a 4 spirale care fiecare poate lega cîte un atom de calciu ionizat.

Activitatea fosfodieterazei este variabil influențată de acțiunea calmodulinei de diverse proveniențe, dar întotdeauna ea crește mult peste nivelul întîlnit în cazul lipsei acestei proteine (tabelul Nr. 6) (după Jamilson și colab.) (36).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL NR.

ACTIVITATEA CALMODULINEI DE DIVERSE PROVENIENȚE ASUPRA FOSFODIETERAZEI (după Jamilson și colab.) (36)

Elementele adăugate în amestecul de reacție	Activitatea fosfodieterazei (% din activitatea maximă considerată a fi dată de calmodulina bovină cerebrală)
1. Nimic	16
2. Calmodulina cerebrală bovină (2 μg)	100
3. Calmodulina din C. elegans (2 μg)	88
4. Troponina C. din C. elegans (2 μg)	28
5. Calmodulina din T. pyriformis (2 μg)	101

Gagnon și Kelley (24) arată că dacă se produce carboxilmetilarea calmodulinei scade acțiunea ei de stimulare a fosfodieterazei. În ansamblu se poate arăta că indiferent de specie și de organ, calmodulina este o proteină acidă bogată în aspartat și glutamat cu capacitatea de a fixa 4 atomi de calciu / moleculă și ale cărei acțiuni biologice apar semnificative după fixarea a 3—4 atomi de calciu, în lipsa acestora calmodulina fiind din multe puncte de vedere inactivă (11).

După stabilirea încă în 1970 a rolului ei de proteină receptoare pentru ionii de calciu (45) s-au evidențiat multe implicații biologice ale calmodulinei dintre care vom aminti cîteva.

Calmodulina nu este singura proteină implicată în metabolismul calciului. În această direcție roluri mai mult sau mai puțin importante joacă și troponinele, parvumalbuminele, proteina S-100, calcinemina etc. Astfel de exemplu calcinemina ce se găsește în creier este o proteină cu greutatea de 76.000 daltoni și care se compune din două subunități, calcinemina A (61.000 daltoni) și calcinerina B (15.000 daltoni).

Compoziția comparativă a unor proteine ce leagă Ca^{++} este prezentată în tabelul Nr. 7 (după Klee și Haiech) (43).

În unele organe par a exista mai multe calmoduline. Astfel în creier Esnouf și colab. (23) arată existența a două calmoduline notate A și B.

Acțiunea calmodulinei de activare a fosfodieterazei rămîne una dintre cele mai studiate pînă în prezent. Studiile arată că fosfodieteraza dependentă de calmodulină se află în multe țesuturi și organe. În unele țesuturi activitatea acestei enzime este relativ proporțională cu concentrația de calmodulină. Așa se întîmplă lucrurile în rinichi, ficat, glandele suprarenale (79). În alte țesuturi însă, cum este de exemplu testicolul, există o înaltă concentrație a calmodulinei și un nivel scăzut al activității fosfodieterazei ceea ce pledează cu tărie pentru existența și a altor implicații majore fiziologice ale acestei proteine fixatoare de Ca^{++}.

În ultimii 7—8 ani s-a demonstrat că există și o adenilatciclază care este stimulată de calmodulină. Această enzimă a fost indentificată în cerebel, bulbii olfactivi, nucleul caudat unde ea are o activitate crescută. Din contra

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL NR. 7

COMPOZIȚIA COMPARATIVĂ A UNOR PROTEINE CE LEAGĂ Ca^{++} (după Klee Haiech) (43)

Aminoacidul	Calmodulina	Calcinemina B	Parvumalbumina
Lys	7	10	11
His	1	2	0
Arg	6	5	3
Asp	23	21	13
Thr	12	4	2
Ser	4	9	10
Glu	27	18	12
Pro	2	3	0
Gly	11	12	9
Ala	11	6	15
Val	7	9	7
Met	9	4	0
Ile	8	7	7
Leu	9	11	9
Tyr	2	3	1
Phe	8	8	9
Gys	0	0	0

în alte părți ale sistemului nervos central cum este puntea, activitatea este scăzută (14).

Nagao și colab. (52) susține și existența unei guanilatciclaze dependente de calmodulină. În acest fel calmodulina ar deveni o proteină ce reglează concentrația nucleotidelor ciclice intracelulare în strînsă dependență de nivelul ionilor de calciu.

Diversele peptide din organism au un efect variabil asupra acțiunii calmodulinei de stimulare a fosfodieterazei. Aceste efecte se întind de la o acțiune de puternică inhibare a acțiunii calmodulinei așa cum se întîmplă în cazul ACTH-ului pînă la o influență practic nulă așa cum s-a observat în cazul arginin-vazopresinei (tabelul Nr. 8 după Weiss și colab.) (78).

Russel și colab. (57) au demonstrat că există o acțiune reglatoare a captării calciului de către neurolipofiză cu ajutorul calmodulinei. Această proteină crește captarea Ca^{++} în microzomii neurohipofizari. La rîndul ei creșterea concentrației ionilor de calciu la acest nivel este responsabilă de eliberarea vazopresinei.

Diter și Marme (32) arată că există un efect de stimulare a captării Ca^{++} pe care-l exercită calmodulina și la nivelul microzomilor din plante.

S-a dovedit că modificări ale structurii chimice îndeosebi cele de la nivelul lizinei și metioninei reduc mult activitatea biologică a calmodulinei. Glicogenoliza este în organism dependentă între altele și de activitatea fosfori-

TABEL NR. 8

INFLUENȚA UNOR POLIPEPTIDE ASUPRA ACȚIUNII CALMODULINEI DE STIMULARE A FOSFODIETERAZEI (după Weiss și colab.) (78)

Peptidul	Inhibiția activării fosfodieterazei (%)
ACTH	100
—endorfină	100
Histane	100
Neurotensina	23
Met-enkefalină	15
—MSH	11
Leu-enkefalina	10
—endorfina	10
Bombezină	9
Substanța P	9
—MSH	8
Arginin-vazopresina	1

lazkinazei enzimă ce conține 4 tipuri de subunități avînd formula generală alfa 4-beta 4-gama 4-delta 4 deci în total 16 subunități în structura acestei enzime. Subunitatea alfa are o GM de 145.000 daltoni, subunitatea, beta de 128.000 daltoni, subunitatea gama de 45.000 daltoni (32) iar în 1978 s-a descoperit subunitatea delta care structural este identică cu calmodulina (35) și are un rol reglator al activității acestei enzime. În acest fel s-a dat o explicație completă observației lui Bronstrom și colab. (8) care în 1971 au evidențiat dependența dintre activitatea fosforilaz-kinazei și nivelul ionilor de calciu. Fiecare moleculă de enzimă mai poate lega încă o moleculă de calmodulină liberă din mediu pe lîngă cele din structura enzimatică proprie.

Fosforilaz-kinaza constituie circa 0,8% din proteinele mușchiului striat (la iepure). În structura ei se găsește (sub forma de subunități delta) 1/3—1/2 din toată calmodulina mușchiului scheletic (circa 30—50 mg calmodulină/1000 g mușchi scheletic) (81, 17).

Implicată atît în cuplarea excitației cu contracția musculară cît și cu reglarea aportului energetic prin glicogenoliză calmodulina pare a avea un rol modulator și reglator al ambelor procesee fiind și un element ce le conferă o anumită concordanță și unitate.

Implicațiile calmodulinei în glicogenoliză ar putea fi în legătură cu cele observate de DeGarcia și colab. (19) în diabetul experimental cînd acești autori constată un nivel semnificativ crescut al calmodulinei în uter, ficat, miocard etc.

Calmodulina este implicată în fiziologia reticolului sarcoplasmatic (44). Astfel Toda și colab. (68) au demonstrat că această proteină reglează fosforilarea unei proteine microzomale numite fosfolamban cu GM de 22.000 daltoni și că aceasta fosforilază are un rol modulator față de transportul de calciu în reticolul sarcoplasmatic. Le Peuch și colab. (48) au sugerat că se exercită un

control de către calmodulină al transportului de Ca^{++} la nivelul reticolului sarcoplasmatic prin stimularea fosforilării fosfolambanului.

Activitatea diferitelor kinaze din celulă este stimulată de calmodulină. Astfel, Anderson și Carmier (3) arată efectul de stimulare a nicotinamid-adenin dinucleotid kinazei iar Rylatt și colab. (58) constată același lucru despre glicogen sintetaz-kinază. Efectele de stimulare asupra miozinei (lingh chain) kinazei și fosforilaz-kinazei au fost deja menționate. Sistemul de protein kinaze din vezciulele sinaptice, sistem modulat de calmodulină, se pare că este implicat în stimularea eliberării de neuromediator de către ionii de calciu.

De Lorenzo și colab. (20, 21) a demonstrat că eliberarea noradrenalinei, acetilcolinei și dopaminei din veziculele sinaptice este dependentă de calmodulină. Calmodulina are un efect de stimulare și asupra uneia dintre ATP-aze și anume asupra ATP-azei $Ca^{2+}-Mg^{2+}$ (4, 29).

Această activare a ATP-azei este arătat în tabelul Nr. 9 (după Carafoli și colab.) (10).

TABEL NR. 9

INFLUENȚA CALMODULINEI ASUPRA ATP-azei $Ca^{2+}-Mg^{++}$ (după Carafoli și colab.) (10)

Substanța adiționată în mediu	Cantitate	Activitatea ATP-azei $Ca^{2+}-Mg^{2+}$ (umoli ATP/hidrolizat/mg/min)
Nimic	—	0,006
Calmodulină	200 mg	0,029

Katz și Remtulla (42) arată că există un efect stimulator al calmodulinei asupra pompei de Ca^{++} din reticolul sarcoplasmatic miocardic. Sarcolema miocardică conține calmodulină iar ATP-aza implicată în activitatea pompei de Ca^{++} din sarcolemă este activată de această calmodulină.

Calmodulina stimulează captarea calciului în interiorul veziculelor reticolului sarcoplasmatic și de asemenea, stimulează transportul acestui ion la nivelul microzomilor cardiaci (41). Pentru fiecare mol de ATP hidrolizat se captează 2 moli de Ca^{2+}. Acumularea de calciu în reticolul sarcoplasmatic pe calea stimulării ATP-azei $Mg^{2+}-Ca^{2+}$ de către calmodulină joacă un rol important în fenomenul de contrație-relaxare musculaă. Un țesut muscular foarte activ cum este miocardul conține cantități mari de calmodulină (76).

Activitatea ATP-azei $Ca^{2+}-Mg^{2+}$ este mult mai slabă în absența calmodulinei. Activarea acestei ATP-aze de care este strîns legată funcționarea pompei de calciu se produce la o concentrație a calmodulinei de circa 4×10^{-9} M (47). Calmodulina stimulează ATP-aza $Ca^{2+}-Mg^{2+}$ la concentrații ale calciului de $2{,}1-3{,}1\times10^{-6}$M dar efectul ei este nul la o creștere a concentrației acestui ion peste $1{,}5\times10^{-5}$M.

Există și opinii după care calmodulina ar fi o subunitate a ATP-azei $Ca^{2+}-Mg^{2+}$ implicate în funcționarea pompei membranare de calciu după

cum s-a emis și părerea că ar exista o interacțiune directă a calmodulinei la nivelul de calciu (38).

Dintre alte acțiuni ale calmodulinei menționăm pe aceea de stimulare a activității fosfolipazei A 2 în unele țesuturi și îndeosebi în plachete (80). Această enzimă este principala responsabilă de eliberarea de acizi grași polisaturați monocarboxilici din fosfolipide, acizi grași ce sînt precursorii unei game largi de autacoizi lipidici (endoperoxizi intermediari, prostaciclină, tromboxani, prostaglandine, leukotriene, HHT etc.). Dintre acești factori lipidici predomină în plachete sinteza de tromboxani.

Calmodulina stabilește astfel o punte de legătură între metabolismul lipidelor biologic active și metabolismul proteic pe de o parte și realizează o a doua implicare, de data aceasta indirectă a acestor autacoizi lipidici în metabolismul calciului după cea directă de mobilizare a ionilor de Ca^{++} de către prostaglandine cunoscută din 1969.

Kundain și Naztalin (35) arată că această proteină este implicată în secreția intestinală iar Sugden și colab. (66) că reglează secreția de insulină.

S-a identificat o concentrație a calmodulinei de 5 ng/μg proteină în Paramecium și Tetrahymena și se sugerează că aceasta ar juca un rol important în mișcările cililor unor organisme inferioare.

Domeniul larg al interferențelor farmacologice în acțiunea calmodulinei a fost descris în 1971 cînd Uzunov și Weiss (69) au observat că unele dintre medicamentele neuroleptice inhibă fosfodieteraza din cerebel. Apoi s-a dovedit că acea fosfodieterază care este activată de calmodulină este inhibată de fenotiazinele neuroleptice (77). Dintre neuroleptice fenotiazinice, trifluoperazina este aceea care a fost cel mai mult studiată ca inhibitoare a acțiunii calmodulinei. Trifluoperazina blochează activarea fosfodieterazei dependente de calmodulină de către calmodulină dar nu și activitatea bazală a celorlalte forme de fosfodiesterază.

Purificarea calmodulinei s-a făcut pe coloană de Sepharoză cuplată cu trifluoperazină. Există două tipuri de locusuri de legare a trifluoperazinei de calmodulină :

— locusuri cu afinitate mare (dependente de prezența ionilor de calciu)
— locusuri cu afinitate scăzută (independente de prezența ionilor de calciu)

Multe alte antipsihotice precum și alte categorii de substanțe farmacologic active inhibă acțiunea calmodulinei.

Toate clasele de neuroleptice (butirofenone, fenotiazine, tioxantenice și difenilbutilpiperidinice) inhibă activitatea acestei proteine.

Mult studiată a fost acțiunea inhibitoare față de stimularea fosfodieterazei prin calmodulină. Această acțiune inhibitoare este prezentă (pentru unele grupe de medicamente în tabelul Nr. 10 (după Weiss si colab.). S-a mai dovedit că prin intermediul calmodulinei se exercită o acțiune de stimulare a activității triptofanhidroxilazei enzimă implicată în sinteza de serotonină. Această enzimă este inhibată (prin interferarea acțiunii calmodulinei) de către neuroleptice astfel : pimozidul > flufenazina > trifluoperazina > haloperidolul > clorpromazina (46). Legarea unor substanțe de calmodulină este prezentată în tabelul Nr. 11 (după Weiss și colab.) (78). În lipsa calciului trifluoperazina se leagă de calmodulină numai în locusurile cu afinitate scăzută.

Scanned with OKEN Scanner

Penfluridolul și pimozidul pot dizloca trifluoperazina de pe locusurile sale de legare de pe calmodulină.

Nu se poate preciza în ce măsură depinde acțiunea neuroleptică de capacitatea de legare de calmodulină ; Norman a demonstrat că unii izomeri ai unor neuroleptice practic fără activitate farmacologică în acest domeniu se leagă și ei destul de bine de calmodulină (exemplu butaclamolul) (54).

Alte substanțe au IC_{50} (concentrația inhibitoare 50%) mult mai mare, adică sînt mult mai slab inhibitoare ale calmodulinei deși sînt puternic active pe sistemul nervos central. Astfel pentru amfetamină $IC_{50}) > 10$ m M, pentru muscalină $IC_{50} > 5$ m M, la morfina $IC_{50} > 4$ m M. Acțiunea asupra calmodulinei a pentobarbitalului și LSD-ului este foarte slabă.

TABELUL NR. 10

INHIBAREA ACȚIUNII DE STIMULARE A FOSFODIESTERAZEI DE CĂTRE CALMODULINĂ (după Weiss)

Clasa de medicamente	Medicamentul	IC_{50} (uM)
Fenotiazine	Trifluoperazina	10
	Thioridazina	18
	Clorpromazina	42
	Prometazina	340
Difenilbutilpiperidina	Pimozidul	7
	Penfluridolul	10
Tioxantenice	Clorprotixen	16
	Trans-flupentinol	15
	Cis-flupentinol	25
	Cis-tiothixen	30
Butirofenone	Haloperidol	60
Benzodiazepine	Clozapina	50
	Medazepam	150
	Clordiazepoxid	320
Antidepresive	Desimipramina	125
	Amitriptilina	130
	Protriptilina	200
Inhibitori de fosfodiesteraza	Papaverina	130
	Teofilina	1 500

Deși, dacă vorbim în general despre acțiunea neurotropă, nu se poate face un paralelism cu activitatea de inhibare a calmodulinei, dacă ne referim numai la intensitatea acțiunii antipsihotice atunci sînt posibile coreîații destul de bune.

Cimino și colab. (16) arată că radiațiile ultraviolete produc o legare ireversibilă a trifluoperazinei de calmodulină. Alți autori susțin că iradierea directă cu ultravioletea calmodulinei scade acțiunea ei asupra fosfodiesterazei.

Prin inhibarea acțiunii calmodulinei, unele neuroleptice active deprimă eliberarea de vazopresină. Astfel 1 μM de pimozid scade această eliberare la 22 ± 6,5% din control deci mai puțin de un sfert din cea inițială, haloperi-

dolul în aceeași concentrație deprimă eliberarea aceluiași hormon pînă la 54 ± 5,3% din control, iar clorpromazina pînă la 75 ± 7,3% din valorile martor.

Sheavers și Hope (60) au menționat că se constată o corelație între intensitatea legării celor trei neuroleptice de calmodulină și deprimarea eliberării vazopresinei. Pimozidul care inhibă cel mai puternic calmodulina și se leagă cel mai puternic de ea are și cea mai intensă acțiune de deprimare a eliberării neurohipofizare de vazopresină.

TABELUL NR. 11

LEGAREA DIFERITELOR SUBSTANȚE LA CALMODULINĂ (după Weiss și colab.) (78)

Substanța	Legarea calciu-dependentă de calmodulină (n. moli legați/mg proteină)
Penfluridolul	105 ±11
Pimozidul	65 ± 5
Trifluoperazina	56 ± 6
Clorpromazina	23 ± 1
Haloperidolul	13 ± 1
Spiroperidol	3,8± 0,2
Amitriptilina	9 ± 0,7
Imipramina	6,8± 0,6
Clordiazepoxid	5,5± 0,2
Diazepam	4,7± 0,1
Dihidroergocriptină	6,6± 0,4
Apomorfină	2,7± 0,3
Histamină	nesemnificativ

Hidaka și colab. (33, 34) arată că unele substanțe vazorelaxante cum sînt prenilamina și N-dansyl-1-arginin-4-butilpiperidina inhibă stimularea de către calmodulină a ATP-azei Ca^{2+}—Mg^{2+} și a miozin-kinazei.

Nu se știe azi care moleculă din calmodulina cerebrală este mai importantă pentru acțiunea antipsihotică a neurolepticelor a calmodulinei din membrana sinaptică (evidențiată de Solene și colab.) (64), a celei din membrana veziculelor sinaptice (66), a celei din densitățile postsinaptice sau a celei de la nivelul microtubilor (56).

Dacă deprimarea de către neuroleptice a stimulării fosfodiesterazei de către calmodulină a fost cel mai amplu studiat, nu se poate spune că alte efecte ale calmodulinei au scăpat atenției și experimentării.

Bronstrom și colab. (7), arată acțiunea neurolepticelor de inhibare a stimulării adenilataclazei de către calmodulină, Shenolikar și colab. (61) o acțiune similară inhibitoare față de activarea fosforilaz-kinazei, iar Wong și Cheung (80) evidențiază același efect în raport cu activarea fosfolipazei-A_2. Schubart și colab. (58) evidențiază că stimularea eliberării de insulină sub acțiunea glucozei, proces în care este implicată calmodulina este și el inhibat de fenotiazine (59). Administrarea cronică de antipsihotice duce la creșterea conținutului în calmodulină a sistemului nervos central și la o creștere a

densității receptorilor adrenergici fără să se poată stabili vreo legătură între cele două procese.

Inhibarea activității ATP-azei stimulate de calmodulină de către trifluoperazină este arătată în fig. Nr. 3 (după Weiss și Wallace) (79).

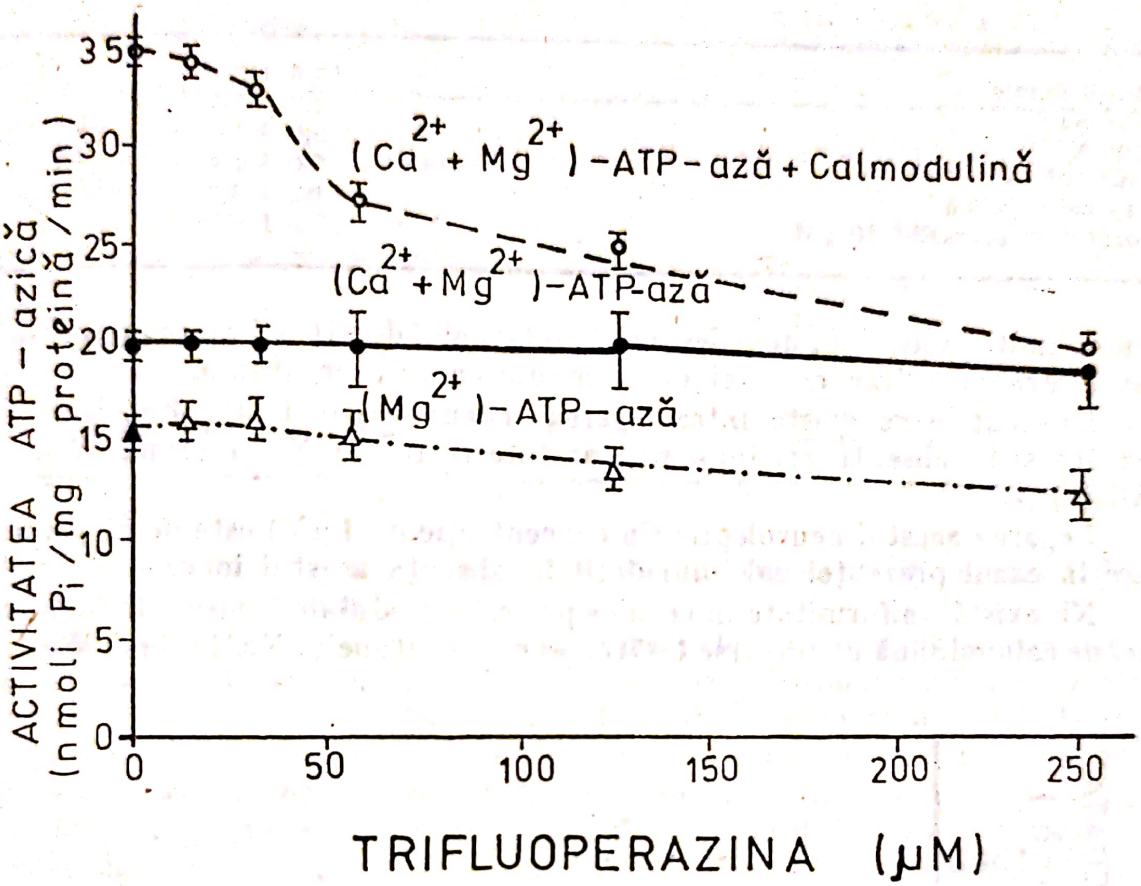


Fig. 3 — Inhibarea activității ATP-azei stimulate de calmodulin de trifluoperazină (după Weiss și Wallace)

Volpi și colab. (74) arată că anestezicele locale cum sînt dibucaina. tetracaina și fenocaina și antimalaricele inhibă stimularea ATP-azei de către calmodulină. Scăderea reactivității ATP-azei $Ca^{2+} - Mg^{2+}$ și a pompei de calciu la acțiunea calmodulinei se întîlnește și în diferite boli cum este de exemplu Sickle cell anemia (siclemia) unde pompa membranară de calciu răspunde mai puțin la calmodulină.

Speaker și colab. (65) demonstrează că trifluoperazina inhibă creșterea celulară și fagocitoza în macrofagele din linia J774, NAD-kinaza atît din animale cît și cea din plantele superioare depinde în activitatea ei de calmodulină (37) și trifluoperazina o inhibă.

Acțiunea trifluoperazinei și a altor factori față de activitatea NAD-kinazei este arătată în tabelul Nr. 12.

Legarea trifluoperazinei de calmodulină este dependentă de pH fiind relativ constantă în intervalul de pH de 6,5—7,5 dar se modifică mult în afara

TABELUL NR. 12

EFECTUL TRIFLUOPERAZINEI ASUPRA NAD—KINAZEI

Condiţii	Activitatea NAD-kinazei (p. moli/min/mg)
Condiţii bazale	153,6 I 8,1
minus ATP	2,2 I 1,5
minus NAD	2,9 I 2,2
minus Ca^2	1,6 I 1,8
minus calmodulină	1,2 I 2,7
adăugat trifluoperazină 50 μM	7,2 I 6,7

acestor limite. Acest fapt dovedeşte că în intervalul de pH întîlnit în organismul nostru legarea trifluoperazinei de calmodulină este constantă.

Diferenţele ce există între legarea trifenoperazinei la calmodulină în prezenţa şi în absenţa calciului sînt arătate în figura Nr. 4 (după Weiss şi Wallace) (79).

Legarea acestui neuroleptic (în concentraţie de 1 μM) este de 30 ori mai mare în cazul prezenţei calciului decît în absenţa acestui ion.

Nu există uniformitate în ceea ce priveşte gradul de legare a trifluoperazinei de calmodulină din diverse ţesături şi organe (tabelul Nr. 13 după Weiss şi

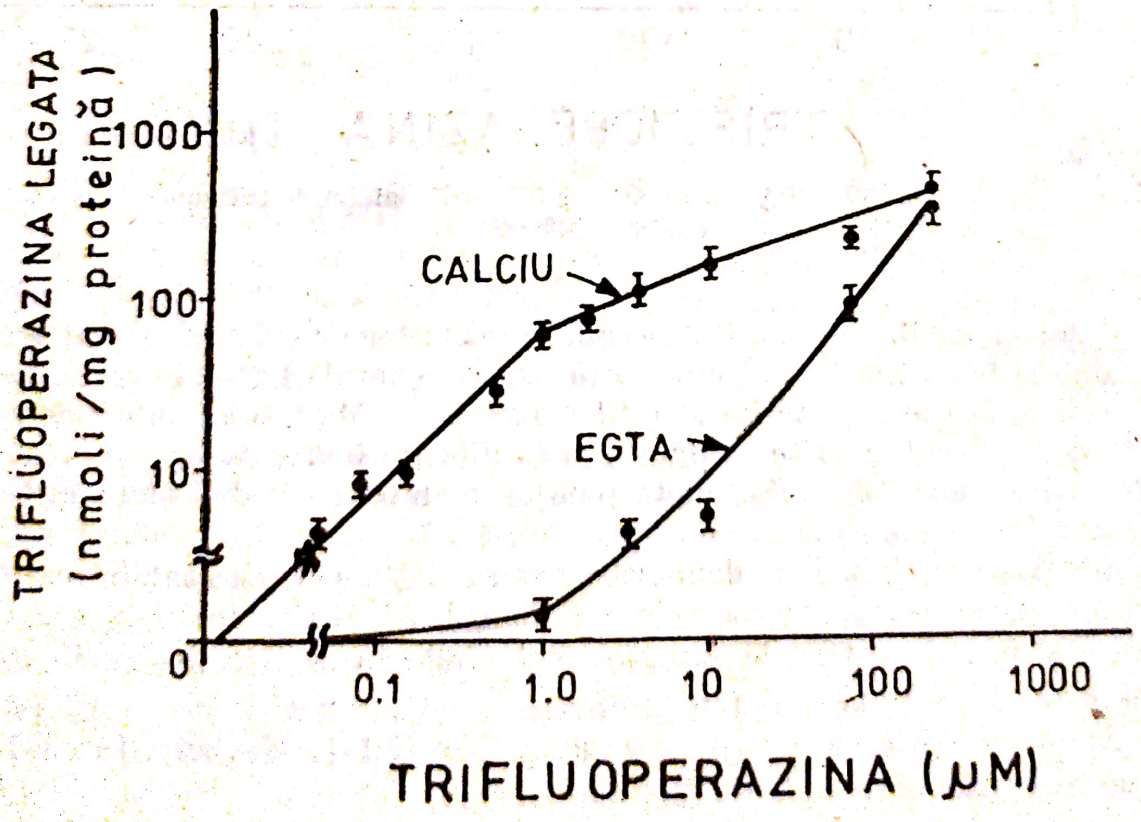


Fig. 4 — Diferenţe ce există în legarea trifluoperazinei de calmodulină în prezenţa şi absenţa calciului (după Weiss şi Wallace)

TABELUL NR. 13

LEGAREA TRIFLUOPERAZINEI DE CALMODULINĂ DIN DIFERITE ORGANE ŞI SPECII ŞI ALTE ENZIME (după Weiss şi Wallace) (79)

Proteina	Trifluoperazina legată (μmoli/mg proteină)
Calmodulina din creier bovin	19
Calmodulina din fibroblaşti embrionari	20
Calmodulina din creier uman	15
Calmodulina din creier de iepure	12
Calmodulina din creier de şobolan	16
Aldolaza	Nesemnificativ
Catalaza	Nesemnificativ
Chimotripsinogen	Nesemnificativ
Citocrom C	Nesemnificativ
Fosfolipaza A 2	Nesemnificativ
Proteina S-100 din creier de porc	Nesemnificativ

Wallace). Această legare este incomparabil mai mare decît legarea trifluoperazinei de alte enzime.

Spre deosebire de legarea neurolepticelor de calmodulină, legare dependentă de concentraţia ionilor de calciu, în cazul antidepresantelor triciclice se constată că legarea de calmodulină este slab dependentă de ionii de calciu iar în cazul altor psihotrope (cum sînt amfetaminele şi morfina) legarea de calmodulină este complet ind ependentă de prezenţa acestor ioni.

Deşi există multe asemănări între acţiunile diferitelor neuroleptice asupra calmodulinei există şi unele deosebiri. Astfel trifluoperazina are două locusuri de legare calciu-dependente de calmodulină şi constanta de disociere (K_{dF} = =1,5 μM), clorpromazina trei locusuri şi K_d = 5 μM, haloperidolul două locusuri şi K_d = 9 iar pimozidul un singur locus specific de legare şi K_d = 0,8 μM (49, 50). Cu toate acestea acţiunea pimozidului care are un singur locus de legare asupra calmodulinei este mai intensă decît acţiunea clorpromazinei ce are trei locusuri de legare.

O schemă a interacţiunilor dintre calmodulină, calciu neuroleptice şi unele enzime este prezentată în figura Nr. 5 (după Levin şi. Waiss) (49). Activitatea antipsihotică a unor neurotrope pare a fi în bună corelaţie cu capacitatea acestora de a dislocui trifluoperazina legată de calmodulină. Această capacitate este prezentată în tabelul Nr. 14 (după Weiss şi Wallace) (79).

Implicarea calmodulinei în funcţionarea receptorilor dopaminergici este şi ea o problemă importantă atît pentru fiziologia sistemului nervos central cît şi pentru explicarea acţiunii antipsihotice a neurolepticelor. Aceasta cu atît mai mult cu cît unii autori pun semnul întrebării asupra apropierii ce s-a făcut între blocarea receptorilor dopaminergici şi acţiunea antipsihotică a acestei grupe de medicamente. Calmodulina joacă un rol în funcţionarea receptorilor dopaminergici (31).

Scanned with OKEN Scanner

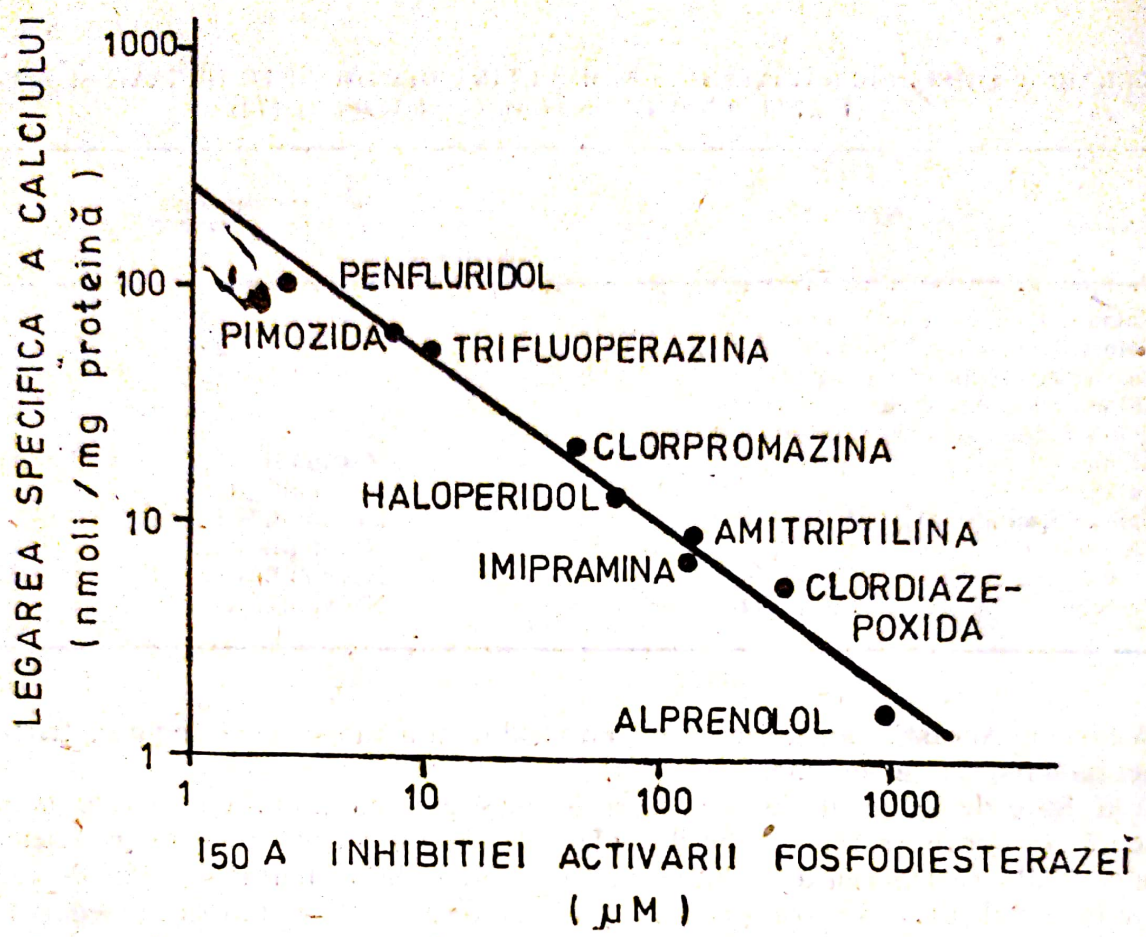


Fig. 5 — Interacţiunea dintre calmodulină, calciu, unele neuroleptice şi fosfodiesteraza (după Levin şi Weiss)

În sistemul nervos central există o formă de calmodulină legată de membrane şi o formă solubilă în citoplasmă. Gnegy şi colab. (27), Lucchelli şi colab. (51) arată că tratamentul îndelungat cu haloperidol creşte concentraţia calmodulinei legate de membrane. Variaţiile concentraţiilor calmodulinei după tratamentul cronic cu haloperidol sînt prezentate în tabelul Nr. 15 (după Gnegy şi colab.) (25).

Tratamentul cu haloperidol s-a făcut timp de 20 zile 2,5 μ moli/Kg subcutan/zi. Se observă creşterea semnificativă statistic a concentraţiei calmodulinei în striat unde există o mare densitate de receptori dopaminergici.

Pe de altă parte s-a demonstrat că depleţia în calmodulină duce la scăderea capacităţii dopaminei de a stimula adenilatciclaza neuronală (28).

Tratamentele cu rezerpină sau 6-hidroxidopamină modifică sensibilitatea receptorilor adrenergici dar nu şi conţinutul de calmodulină.

S-a mai demonstrat că legarea ireversibilă a trifluoperazinei de calmodulină care se întîlneşte atunci cînd se fac iradieri cu ultraviolete este dependentă de prezenţa ionilor de calciu. Legarea haloperidolului şi a altor butirofene de calmodulină nu devine ireversibilă sub acţiunea ultravioletelor.

TABELUL NR. 14

CAPACITATEA UNOR SUBSTANȚE DE DEZLOCUIRE A TRIFLUOPERAZINEI DE PE CALMODULINĂ (79)

Compusul	Concentrația necesară dizlocuirii trifluoperazinei de pe calmodulină (IC_{50}) (μM)
Pimozidul	1,2
trans-Fluopentixol	2,5
Penfluridol	3,8
cis-Flupentixol	4,0
Clorpromazina	8
trans-Tiotixen	10
cis-Tiotixen	17
Clozapina	20
Prometazina	60
(±) Butaclanol	75
Nortriptilina	80
Clordiazepoxidul	90
Amitriptilina	100
Fentolamina	350
Rezerpina	200
Metaclopramida	200
Molindona	200
Papaverina	250
Teotilina	1 000

TABELUL NR. 15

INFLUENȚA. TRATAMENTULUI CRONIC CU HALOPERIDOL LA ȘOBOLAN ASUPRA CONȚINUTULUI ÎN CALMODULINĂ CEREBRALĂ (după Gnegy și colab.) (25)

Aria din SNC	Calmodulină (μg/mg proteină membranară)	
	Ser fiziologic	Haloperidol
Striat	4 ±0,2	5,1±0,1
Hipotalamus	3,5±0,2	2,9±0,2
Nucleul Accumbens	3,3±0,1	3,2±0,1

Breyer și Gaertner (6) pun problema metaboliților medicamentelor neuroleptice care rămîn în organism mult timp și care ar putea avea unele influențe „a la longue" asupra calmodulinei.

Cu cît un antipsihotic se leagă mai puternic de calmodulină, cu atît efectul său farmacologic este mai intens. Se pare că și unele efecte secundare ale neurolepticelor s-ar putea explica (cel puțin parțial) prin inhibarea acțiunii calmodulinei, cum este de exemplu hipotensiunea (mai ales ortostatică).

Deoarece calmodulina reglează metabolismul nucleotidelor ciclice în creier, unii autori (53, 63) au emis ipoteza că perturbări în sinteza și acțiunea calmodulinică ar putea fi implicate în patogenia schizofreniei.

Scanned with OKEN Scanner

O altă ipoteză care s-a emis este și aceea că molecula de calmodulină este o parte a receptorului pentru neuroleptice.

Deprimarea sintezei și eliberării de hormoni hipofizari (de exemplu somatotrop. gonadotrofine) de către neuroleptice se consideră a fi mediată tot de acțiunea acestora de inhibare a acțiunilor calmodulinei.

Creșterea concentrației calmodulinei cerebrale în tratamentele îndelungate cu neuroleptice ar putea explica toleranța ce apare frecvent la administrarea cronică a acestor substanțe (55).

Se poate considera azi că, deși cercetările asupra calmodulinei și a altor proteine reglatoare ale metabolismului calciului sînt în curs, înțelegerea fiziologiei celulare și a acțiunilor la nivel molecular a unor largi și folosite grupe de medicamente nu se poate face fără cunoașterea rolului calciului și a sistemelor proteice reglatoare ale metabolismului său.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL III

POLIPEPTIDELE ȘI MUȘCHIUL NETED

ANGIOTENSINELE

Primele polipeptide care au fost studiate au fost angiotensinele I și II. Încă în 1898 Tiegersted și Bergman au decoperit că un extract brut de rinichi conține un factor vazopresor numit de ei renină, dar despre care mai tîrziu s-a văzut că este de fapt angiotensina II rezultată din angiotensina I (decapeptid) care la rîndul ei provenea din acțiunea reninei (o enzimă) asupra angiotensinogenului (proteină plasmatică). Denumirea de angiotensină provine dintr-o fuzionare a celor două denumiri ce au circulat înainte și anume de angiotonină și hipertensină.

Încă de la început efectele ei pe musculatura netedă au fost considerate ca fiind esențiale deși în ultimii ani există date ce atestă că ar putea juca un rol și în funcționarea sistemului nervos central (36, 37).

Mai tîrziu s-a identificat enzima de conversie a angiotensinei I în angiotensina II precum și existența izoreninelor. De asemenea în ultimii ani s-a izolat angiotensina III (heptapeptid).

Cea mai puternică și cea mai mult studiată acțiune a angiotensinelor este aceea asupra musculaturii netede a sistemului circulator.

Angiotensina II are o puternică acțiune vazoconstrictoare. S-au descoperit receptori vasculari pentru angiotensina II cu o concentrație a proteinei receptoare în peretele aortei de 8.10^{-12} moli/g (12). Concentrația limită pentru saturarea receptorilor aortici cu angiotensina II este în jur de 10^{-7} M (37). Se pare că după cuplarea cu receptorii săi, angiotensina II mărește influxul pasiv de Ca^{++} în fibra musculară netedă și pe această cale determină contracția.

Pînă la descoperirea prostaglandinei $F_2\alpha$ și tromboxanului A_2, angiotensina II era considerată cea mai puternică substanță vazoconstrictoare cunoscută. Dar deoarece concentrația sa plasmatică este considerabil mai mare decît a celor două lipide anterior amintite și metabolizarea ei este mai lentă, angiotensina II rămîne cel mai puternic agent presor prezent în circulația generală.

Nu toate musculaturile vasculare au aceeași sensibilitate la angiotensină. Astfel arterele renale sînt mai puțin sensibile, aorta dă un răspuns constrictor puternic și persistent, arterele coronare și subcutanate după ce se contractă inițial nu mențin răspunsul chiar dacă persistă angiotensina II în mediu (11, 37).

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea asupra venelor este mai redusă decît cea asupra arterelor. Angiotensina II crește presiunea în arterele pulmonare.

În organismul întreg angiotensina II produce unele modificări circulatorii și prin acțiune pe SNC. Astfel, Dutta și col. (21) arată că injectarea de angiotensină II în hipotalamusul ventromedial la pisică produce răspunsuri presoare într-un număr mare de cazuri. La administrarea de angiotensină II (în doze mari îndeosebi) apare tahifilaxia explicată în mod diferit de diverși autori și pe care noi o considerăm ca fiind datorată eliberării crescute de prostaglandine E și prostaciclină (vazorelaxante) în musculatura netedă vasculară. Acțiunea vazoconstrictoare a angiotensinei II asupra venelor este mai redusă decît cea asupra arterelor.

Concentrațiile de angiotensină din sînge exercită un efect de reglare prin feed-back negativ asupra secreției renale de renină. Injectarea de angiotensină II reduce nivelul reninei plasmatice. În 1981 Dusting și colab. (20) au demonstrat că atît angiotensina I cît și angiotensina II stimulează eliberarea de prostaciclină din peretele arterial, fapt similar cu datele noastre ce arată că atît angiotensina I cît și angiotensina II eliberează prostaglandine la nivel uterin (19).

Captoprilul (4 μM) nu blochează eliberarea de PGI_2 din peretele vascular produsă de doze de 2—20 nmoli angiotensină I. Potența eliberatorie de PGI_2 este la angiotensina I de circa 5 ori mai slabă decît la angiotensina II. Conversia angiotensinei I în angiotensină II de către peretele arterelor este mică (circa 3—8% în cazul arterelor mezenterice).

Răspunsul presor la angiotensină II este crescut de substanțe ce blochează sinteza vasculară de prostaglandine și prostaciclină (exemplu indometacinul) (2, 73).

În 1980, Moore, plecînd de la observația că desaspartyl[1] — (sarcosine[7]-isoleucin[8]) angiotensina II s-a dovedit a fi un antagonist mai puternic pentru contracția uterului de șobolan față de contracția indusă de angiotensina II decît față de răspunsul uterin indus de angiotensina III, a emis ipoteza confirmată ulterior a existenței a cel puțin două tipuri de receptori angiotensinici pe musculatura netedă uterină.

S-a mai observat un lucru interesant și anume că tahifilaxia la angiotensina II deprimă puternic răspunsul mușchiului neted la angiotensina III, dacă tahifilaxia la angiotensina III diminuă puțin răspunsul la angiotensină II (75).

Angiotensina II pare a fi implicată în patogenia hipertensiunii arteriale esențiale deși sînt multe cazuri de hipertensiune arterială cu activitate reninică normală sau chiar scăzută.

În practica clinică angiotensina II este puțin folosită. Ea se poate utiliza pentru restabilirea unor valori tensionale în stări de hipotensiune severă, colaps etc. Mult mai folosit este inhibitorul enzimei de conversie (Captopril) ce va fi detaliat la capitolul referitor la tratamentul hipertensiunii arteriale.

B) KININELE PLASMATICE

Și acești autacoizi sînt foarte activi asupra mușchiului neted exercitînd numeroase acțiuni la acest nivel.

Scanned with OKEN Scanner

Prima observație relevînd existența kininelor plasmatice datează din 1909 cînd chirurgii francezi Abelous și Bardier au observat o scădere a presiunii sanguine la om după injectarea unei fracții provenite din urina umană.

Mai tîrziu, în 1928, Frey și Krant au raportat că o fracție termolabilă și nedializabilă din urina umană are efect hipotensiv. S-a crezut atunci că este vorba de un hormon renal hipotensiv eliminat prin urină.

În 1949, Rocha e Silva și colab. (95) au observat că prin incubarea sîngelui cu tripsină ia naștere un agent ce contractă ileonul de cobai și scade presiunea sîngelui de agent numită de ei bradikinina. Elliott și colab. (23) izolează bradikinina în stare pură în 1959.

Azi se știe că există un sistem al kininelor plasmatice cu implicații numeroase în organism și cu multiple acțiuni pe musculatura netedă. În 1970 Rocha e Silva (96) a arătat că aceste kinine plasmatice trebuie considerate în primul rînd o clasă de hormoni locali.

Se cunoaște că sinteza kininelor plasmatice se produce prin acțiunea unor enzime, kalikreine, asupra unor molecule cu greutate variabilă numite „kininogene".

Kalikreinele iau naștere la rîndul lor din fragmentarea unor molecule mai mari proteice numite prekalicreine. Acești precursori au o masă moleculară de circa 130.000 și sînt sintetizate îndeosebi de către ficat (după unii autori exclusiv de ficat) (118).

Prekalikreina plasmatică este activată de factorul Hageman și se transformă în kalikreină plasmatică activă.

Afară de această kalikreină plasmatică există și kalikreine glandulare care sînt glicoproteine cu GM cuprinsă între 27.000 și 43.000 daltoni (100, 109).

Kininogenii sînt la rîndul lor de cel puțin două feluri și anume kininogeni cu greutate moleculară mică (cuprinsă între 48.000 și 70.000 daltoni cu variații de la specie la specie) și kininogeni cu greutate moleculară mare (GM între 100.000 și 200.000 daltoni).

Kalikreina plasmatică acționează îndeosebi asupra kininogenului cu masă moleculară mare din această acțiune rezultînd bradikinina. Kalikreinele glandulare (în general tisulare) acționează îndeosebi asupra kininogenului cu greutate moleculară mică, în urma acestei acțiuni rezultînd o kinină plasmatică numită kalidină. Sub influența unei aminopeptidaze kalidina se poate transforma în bradikinină.

Kininele plasmatice sînt inactivate de două kininaze. Kininaza I este o arginin-carboxi-peptidază iar kininaza II este o enzimă ce scindează dipeptidul Leu-Arg terminal.

Unele imidopeptidaze și prolidaze descoperite numai în homogenate de enterocite și cortexul renal sînt de asemenea implicate în catabolizarea kininelor (4, 96).

Kininaza I este responsabilă pentru circa 90% din incactivarea kininelor. Această kininază are o masă moleculară de circa 280.000 și a fost izolată din plasma umană de Oshima și colab. (84). S-a demonstrat că ea este diferită de carboxipeptidaza B.

Inactivarea kininelor plasmatice se mai face și de către alte două enzime și anume de către chimotripsină și endopeptidaza din creierul de iepure.

Inactivarea plasmatică a kininelor este rapidă circa 60—90% din cantitatea de kinine circulantă este inactivată la o singură trecere prin pulmon. Aceasta este o justificare a considerării kininelor ca avînd preponderent rol de hormoni locali.

Cantitatea de kininogen circulant în plasmă este mare, de circa 4 — 12 μg/ml, dar concentrația kininelor plasmatice se măsoară în nanograme/ml. Concentrația prekalicreinei plasmatice este de 1,5 — 20 μg/ml.

Acțiunea kininelor plasmatice asupra musculaturii netede a fost mult studiată.

Kininele plasmatice sînt vazodilatatoare puternice (cam de 10 ori mai active decît histamina) concentrația prag pentru acțiunea hipotensivă a bradikininei variază mult de la specie la specie situîndu-se între 0.02 și 4 μg/Kg, cîinele și iepurele fiind cele mai sensibile specii (94).

Injectarea de bradikinină în artera carotidă la cîine și pisică determină o ușoară creștere tensională prin mecanism incomplet explicat (61).

Se consideră că acțiunea pe SNC ar fi responsabilă de această creștere presională.

Bradikinina acționează direct și asupra medularei suprarenale eliberînd catecolamine, dar acest efect cere pentru a se produce doze relativ mari de kinine plasmatice.

Acțiunea vazorelaxantă a kininelor plasmatice este mediată parțial de eliberarea de prostaglandine vazodilatatoare (70).

Kininele plasmatice stimulează sinteza prostaglandinică ; vazodilatația ca și creșterea permeabilității vasculare (întîlnite de exemplu în inflamație) se datoresc în bună măsură acestor lipide. Bradikinina stimulează producerea de prostaglandine și în alte țesuturi și organe dintre care menționăm uterul (12), pulmon (117), rinichi (79).

Needleman și colab. (80) demonstrează că bradikinina stimulează și sinteza de prostaciclină în pereții vasculari. Kininele cresc permeabilitatea vasculară (38). Spre deosebire de artere, venele au în general tendința de a se contracta sub acțiunea bradikininei. Răspunsul la bradikinină, al vaselor din diverse organe și de la diverse specii este arătat în tabelul nr. 16 (după Regoli și Barabé) (94).

După cum se vede, există importante variații de răspuns de la specie la specie.

Musculatura netedă uterină se constată la bradikinină, deosebit de sensibil fiind miometrul de șobolan care se contractă la 0,1 μg/ml.

Kininele plasmatice produc bronhoconstricție și sînt autori ce le-au incriminat în patogenia astmului bronșic. Duodenul de șobolan este relaxat de bradikină.

Pe musculatura netedă, dar și în alte organe au fost identificate două tipuri de receptori pentru bradikinină. Deoarece în diferite organe potența diverselor agoniști de tip bradikininic nu este egală, a apărut ideea existenței a două populații de receptori bradikininici.

Astfel în aorta de iepure ordinea potenței agoniștilor este : des Arg^9—BK>BK>[Tyr. Me^8]—BK pe cînd în alte țesuturi este [Tyr.—Me^8]—BK>BK≥des Arg^9—BK (în care prin BK s-a notat bradikinina). Cele

TABELUL NR. 16

ACȚIUNEA BRADIKININEI ASUPRA UNOR VASE DIN DIVERSE ȚESUTURI ȘI ORGANE DE LA DIVERSE SPECII (după Regoli și Barabé) (94)

Specia și organul	Răspunsul	Concentrația eficientă prag de bradikinină (M)
1	2	3
Artere umane		
cerebrale	R	2×10^{-10}
bazilare	R	2×10^{-10}
carotida internă	R	2×10^{-10}
ombilicale	C	10^{-8}
Vene umane		
ombilicale	C	10^{-9}
safene	R	10^{-7}
Artere de cîine		
aorta	C	10^{-8}
cerebrale	C	2×10^{-10}
bazilare	C	2×10^{-10}
carotida internă	C	2×10^{-10}
carotida comună	R	2×10^{-10}
coronare	R	2×10^{-10}
mezenterice	R	2×10^{-10}
renale	R	2×10^{-10}
iliace	R	10^{-7}
Vene de cîine		
cava inferioară	C	10^{-8}
cava superioară	C	10^{-8}
vene pulmonare	C	10^{-8}
vene hepatice	C	10^{-8}
splenice	C	10^{-8}
vena portă	C	10^{-8}
mezenterice	C	10^{-8}
Vene de pisică		
cava inferioară	C	10^{-8}
cava superioară	C	10^{-8}
vene pulmonare	C	10^{-8}
jugulare	C	10^{-8}
mezenterice	C	10^{-7}
renale	C	10^{-9}
Vene de maimuță		
vene ombilicale	R	10^{-8}
Artere de iepure		
aorta	C	10^{-7}
carotida	R	10^{-7}
artere pulmonare	C	10^{-7}

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3
renale	C	10^{-7}
mezenterice	R	10^{-6}
femurale	R	10^{-6}
cerebrale	R	2×10^{-10}
brahiale	R	10^{-6}
Vene de iepure		
cava anterioară	C	10^{-9}
cava posterioară	C	10^{-5}
jugulare	C	10^{-5}
mezenterice	C	10^{-8}
portale	O	10^{-5}
safene	C	10^{-8}
Artere de cobai		
aorta	C	10^{-7}
carotida	C	10^{-7}
pulmonare	C	10^{-7}
mezenterice	C	10^{-7}
Vene de cobai		
cava inferioară	O	
cava superioară	O	
jugulare	C	10^{-9}
mezenterice	C	10^{-7}
vena portă	C	10^{-7}
Vase bovine		
coronare	R	10^{-6}
Artere de șobolan		
aorta	O	10^{-6}
carotida	R	10^{-6}
femurală	R	10^{-6}
pulmonară	R	10^{-6}
brahială	R	10^{-6}
Vene de șobolan		
Cava inferioară	O	
cava superioară	C	10^{-8}
vena portă	C	10^{-7}
Vase de porc		
artere coronare	C	10^{-9}
cava inferioară	C	10^{-7}

C = contracție
R = relaxare
O = lipsă de răspuns

Scanned with OKEN Scanner

două populații de receptori au fost notate cu B_1 și respectiv B_2. Octapeptidul antagonist [Leu^8] — des Arg^9 — BK inhibă acțiunea bradikininei și altor agoniști sintetici asupra receptorilor B_1 (din aorta de iepure) și este incomplet inactiv față de receptorii B_2 (94). În diverse organe predomină un tip sau altul de receptori bradikininici (kininici în general).

Regoli și Barabé (94) a demonstrat în 1979 că receptorii B_1 și B_2 sînt diferiți de receptorii angiotensinici și de cei ai substanței P.

Rocha și Silva a împărțit receptorii pentru kinine în două clase : receptorii P (care mediază apariția durerii) și receptorii S (prezenți îndeosebi pe musculatura netedă). Distincția dintre cele două categorii de receptori este însă mai puțin clară decît în cazul receptorilor B_1 și B_2 și are o fundamentare teoretică mai redusă.

Se pare că diverse traumatisme au stimulat sinteza de receptori B_1 (prin mecanism încă neprecizat). Numai receptorii B_1 se găsesc în aortă, vasele renale, carotide, vena portă și jejun de iepure, în carotida de pisică. În alte organe cum sînt colonul uman, vena cavă posterioară și traheea de iepure, stomacul, ileonul și vezica urinară de șobolan, vene jugulare de cîine, ele se găsesc atît receptori B_1 cît și receptori B_2.

Studiindu-se acțiunea pe receptori s-a constatat că fragmentul octapeptidic des-Arg^9—BK este de 10 ori mai potent decît BK iar două kinine naturale Lys—BK și Met—Lys—BK sînt și ele de 10 ori mai active decît bradikinina.

Structura cîtorva antagoniști competitivi ai bradikininei pe receptorii B_1 este prezentată în tabelul Nr. 17.

În ceea ce privește afinitatea față de receptori, se pare că aminoacizii aromatici din poziția 5 și 8 din molecula bradikininei joacă rolul esențial. Mecanismul de acțiune se cunoaște în parte.

Contracția arterelor ombilicale sub acțiunea bradikininei este inhibată de creșterea concentrației de GMP-ciclic ceea ce duce la ideea că stimularea unei categorii de receptori bradikininici determină stimularea guanilatciclazei.

Paegelow și colab. (85) arată însă că relaxarea duodenului de șobolan.

Producerea contracției uterine se însoțește de o ușoară creștere a concentrației AMP-ului ciclic și de eliberarea Ca^{++} din depozitele intracelulare. Regoli și Barabé (94) afirmă că structurile B_2 receptoare sînt mai stabile, permanent prezente pe membranele celulare și parțial influențate de prezența hormonilor steroizi pe cînd structurile B_1 receptoare ar fi mai puțin activabile „in vivo" în condiții normale și ar fi mult activate de către diverse noxe ce ar acționa asupra organismului.

Fără a avea azi utilizări terapeutice „kininele plasmatice sînt factori homeostatici activi se pare cu rol preponderent în răspunsul organismului la diverse noxe. Dezechilibre în funcționarea sistemului kininelor plasmatice au fost implicate în patogenia unor boli cum este de exemplu hipertensiunea arterială.

C) OPIOIZI ENDOGENI

Ideea că unele substanțe ce influențează diverse funcții ale sistemului nervos central pe niște receptori care de fapt erau receptori pentru niște substan-

TABELUL NR. 17

STRUCTURA CÎTORVA BLOCANȚI COMPETITIVI AI RECEPTORILOR B_1 (după Regoli și Barabe) (94)

Nr. crt.	Numele	Structura antagonistului competitiv
		1 2 3 4 5 6 7 8
1	Ala^8 des Arg^9—BK	H—Arg—Pro—Pro—Gly—Phe—Ser—Pro—Ala—OH
2	Leu—NH_2^8—des Arg^0—BK	H—Arg—Pro—Pro—Gly—Phe—Ser—Pro—Leu—OH
3	Leu—OMe^8—Des Arg^0—BK	H—Arg—Pro—Pro—Gly—Phe—Ser—Pro—Leu—OMe
4	Car^5—D—Leu—des Arg^9—BK	H—Arg—Pro—Pro—Gly—Car—Ser—Pro—D—Leu—OH
5	Car^6—Leu NH_2—des Arg^0—BK	H—Arg—Pro—Pro—Gly—Car—Ser—Pro—Leu—NH_2

Scanned with OKEN Scanner

țe endogene cu acțiuni mai mult sau mai puțin apropiate de ale medicației psihotrope mai mult sau mai puțin apropiate de ale medicației psihotrope este mai veche dar abia în 1974—1975 Hughes și colab. (45, 46, 49, 48) și Terenins (111) au identificat două pentapeptide naturale numite enkefaline respectiv: metionin-enkefalina (Metenkefalina) și leucin-enkefalina (Leu-enkefalina).

Ca structură chimică enkefalinele corespund secvenței de aminoacizi 62—65 din structura hormonului hipofizar beta-lipotropină.

Mai tîrziu au fost identificate și endorfinele dintre care cea mai importantă este beta-endorfina ce corespunde fragmentului 61—91 din structura beta-hipotropinei (LPH).

La nivel pituitar au fost identificate în 1976 și alfa-endorfina cu structură corespunzătoare aminoacizilor 61—76 din structura LPH și gama-endorfina (corespunzătoare ca structură secvenței de aminoacizi 61—77 din LPH) (34, 62). S-a identificat și o delta-andorfină despre care unii autori afirmă că este un metabolit al beta-endorfinei. Enkefalinele s-au descoperit în multe locuri în organism, iar endorfinele se găsesc în concentrația cea mai mare în hipofiză și în alte cîteva zone din sistemul nervos central.

În afara rolului lor de „morfine endogene" cu rol esențial în modularea senzației de durere, element foarte important în conduita organismului față de diverse tipuri de agresiuni, enkefalinele și endorfinele au multiple alte acțiuni între care și acțiuni asupra musculaturii netede.

Opioizii endogeni (ca și morfina) produc dilatația patului arteriolar și venos periferic. De asemenea ei eliberează histamină.

Ambele enkefaline au fost identificate la nivelul tractusului gastrointestinal la mai multe specii de mamifere (102).

În intestin se găsește o cantitate mai mare de Met-enkefalină comparativ cu Leu-enkefalina, raportul dintre cantitățile în care se găsesc aceste două fiind de 4 — 10/1 (17, 74).

În unele organe periferice cum este medulara suprarenală s-au detectat mai multe forme de enkefaline (41), dar dacă și la nivelul mușchiului neted există o astfel de pluritate de forme este încă neclarificat.

Lewis și colab.. (68) a detectat în neuroblastoame alte cîteva peptide-opioide cu greutăți moleculare de 24.000, 18.000, 95.000 și respectiv 5.000 de daltoni care nu au fost pînă în prezent identificate în musculatura netedă.

Enkefalinele joacă un rol important la nivelul plexurilor mioenterice (90).

Opioizii endogeni reduc peristaltica intestinală și reduc propulsia conținutului intestinal (16).

Uneori există deosebiri între afecțiunea determinată prin intermediul sistemului nervos periferic și cea directă musculotropă. Astfel McCallum și colab. (72) arată că „in vivo" morfina și enkefalinele provoacă relaxarea sfincterului esofagin inferior pe calea stimulării sistemului nervos vegetativ parasimpatic, efect blocat de TTX (tetrodotoină) pe cînd în aplicare directă, in vitro, atît enkefalinele cît și morfina produc contracția musculaturii circulare sfincteriene efect neinfluențat de TTX. Efectul „in vitro" al morfinei, Metenkefalinei și codeinei asupra sfincterului esofagian inferior este arătat în fig. nr. 6 (după McCallum și colab.) (72).

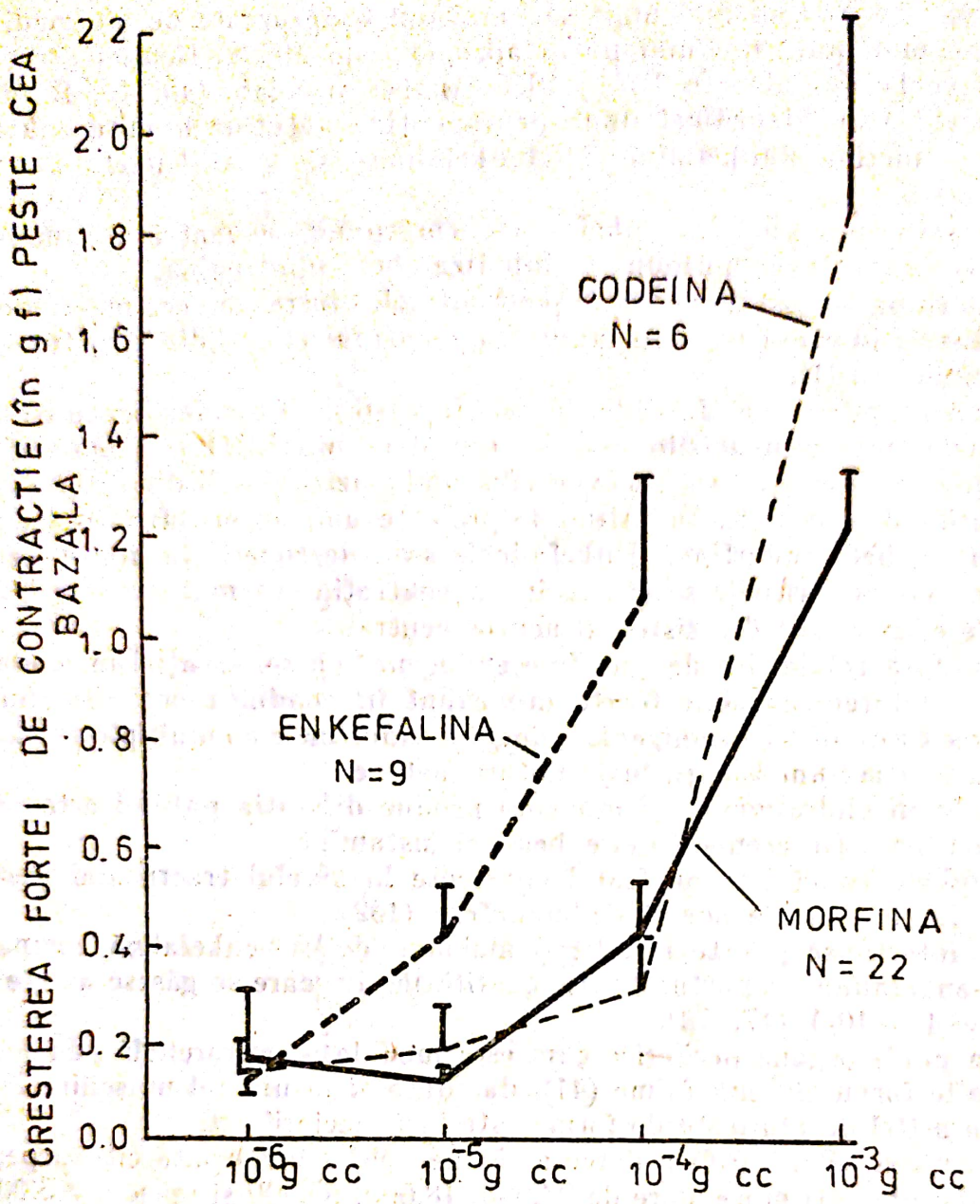


Fig. 6 — Efectul morfinei, Metenkefalinei și codeinei asupra sfincterului esofagian inferior (după McCallum și colab.) YGG—FMRF = Metenkefalina-Arg-6-Phe

Existența mai multor tipuri de receptori pentru opioizii endogeni la nivelul musculaturii netede a fost sesizată în 1976 de Lord și colab. (46). El a observat că diverse peptide opioide produc efecte de intensitate diferită pe diverse tipuri de țesut neted. Astfel Leu-enkefalina este de 50 ori mai activă pe vasul deferent decît pe ileonul de cobai, pe cînd beta-endorfina este de numai 1,4 ori mai activă pe primul țesut față de al doilea, iar Met-enkefalina este de 8 ori mai activă pe vasul deferent decît pe ileon.

Se cer concentrații de 10 ori mai mari de naloxon pentru antagonizarea acțiunilor enkefalinelor și endorfinelor pe musculatura deferentului decît pe ileonul de cobai (47).

Scanned with OKEN Scanner

Se știe azi că există 4 tipuri de receptori pentru opioizii endogeni în organism dar pe musculatura netedă s-au evidențiat numai două sau trei.

Morgan și colab. (76), Pert și colab. (87) au demonstrat că în cazul enkefalinelor structura de cinci aminoacizi este o cerință minimală pentru activitatea biologică. Dacă se înlătură aminoacidul terminal rămînînd deci o secvență de tetrapeptid activitatea biologică se reduce de circa 100 ori față de cea a enkefalinelor originale.

În legătură cu modul în care se sintetizează enkefalinele la nivelul musculaturii netede există încă lucruri de precizat. În 1980 Lewis și colab. (67) au observat că există un precursor unic cu o greutate de 50.000 daltoni atît pentru Metenkefalină cît și pentru Leu-enkefalină la nivelul medularei suprarenale și au sugerat posibilitatea că am ele pentapeptide s-ar putea sintetiza într-o singură celulă.

În ultimii ani s-a izolat un heptapeptid opioid în medulara suprarenală cu structura Tyr-Gly-Gly-Phe-Met Arg-Phe denumit și Met-enkefalin-Arg^6-Phe^7 care se găsește și în sistemul nervos al mamiferelor (97, 103).

În corpul unor moluște a fost găsit un neuropeptid denumit FMRF amid-neuropeptid și care este ca și Met-enkefalin-Arg^6-Phe^7 activ pe mușchiul neted. Astfel aceste două peptide contractă mușchiul byssus retractor de la Mytîllus edulis (fig. nr. 7) (după Greenberg și colab.) (31).

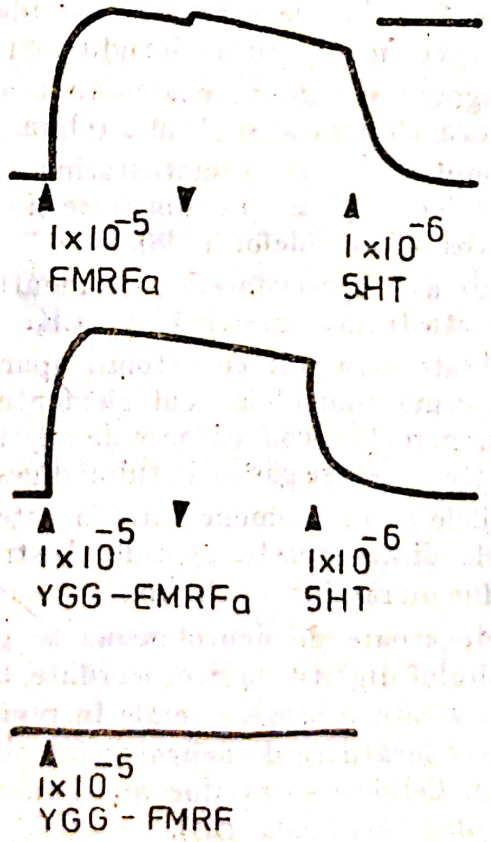


Fig. 7 — Acțiunea FMR-amid-neuropeptidului și a Met-enkefaln-Arg^6-Phe^7 asupra mușchiului de Mytillus edulis (după Greenberg și colab.)

Existența în moluște a opioizilor endogeni este o dovadă în sprijinul ipotezei că ele sînt elemente apărute devreme pe scara evoluției regnului animal cu funcții de bază în complexa reglare a adaptării la mediu.

Dintre peptidele opioide cunoscute cel mai activ pe musculatura netedă ca și în alte organe este dinorfina care în unele direcții depășește de zeci de ori în intensitate acțiunea beta-endorfinei.

D. ALTE POLIPEPTIDE

Existența unor polipeptide a fost identificată la animale inferioare ceea ce denotă multiplele lor funcții reglatoare. Faptul că ele au acțiuni în sistemul nervos central (unele sînt chiar neuromediatori chimici) precum și în alte organe semnifică probabil că organismul a făcut în cursul evoluției sale economie de molecule informaționale. Este posibil ca diferite părți din aceste polipeptide să joace roluri diferite purtînd informații cu rol modulator în diverse organe și sisteme.

Cele mai simple viețuitoare în care unele dintre aceste polipeptide au fost identificate sînt procariotele (46) și eucariotele unicelulare (24).

Dintre eucariotele unicelulare în care s-au identificat astfel de peptide amintim Tetrahymena pyriformis, Neurospora crassa, Aspergillus fumigatus în care s-a identificat insulina. În celenterate au fost identificate neurotensine CCK-like peptide (32) precum și peptide înrudite cu substanța P.

Bombesina, glucagonul și substanțe asemănătoare cu somatostatina a fost identificată în Hydra altenuata și Tealia felina.

Insulina, glucagonul, gastrina, somatostatina au fost identificate în sistemul nervos al insectelor. VIP ca și endorfinele și enkefalinele a fost identificat în sistemul nervos al anelidelor (108).

În tractusul digestiv al cefalocordatelor s-au identificat celule care produc insulină, glucagen, somatostatină, gastrină și CCK.

La primele vertebrate care sînt ciclostomii apăruți ca specie cu circa 600 milioane de ani în urmă s-au identificat elemente ale sistemului neuroendocrin gastro-entero-pancreatic producătoare de peptide biologic active. Somatostatina, CCK, neurotensinele se găsesc în tubul digestiv al acestor animale.

Amfibienii și reptilele au de asemenea atît în sistemul nervos central cît și în tubul digestiv unele dintre aceste peptide. Distribuția acestor peptide și a celulelor care le produc nu rămîne neschimbată în cursul evoluției speciilor.

Astfel celule producătoare de neurotensină se găsesc relativ uniform distribuite în pereții tubului digestiv la protocordate, la vertebratele nemamifere se constată o concentrare a acestor celule în regiunea piloro-duodenală, iar la mamifere celule producătoare de neurotensină sînt localizate preponderent la nivelul ileonului. Celulele ce produc motilina se găsesc preponderent localizate în mucoasa duodeno-ileală (24).

La mamifere și păsări bombesina se produce aproape exclusiv la nivelul regiunii piloro-antrale a stomacului (24). Dintre numeroasele polipeptide cunoscute prezentăm pe scurt cîteva.

Scanned with OKEN Scanner

1. Colecistokinina (CCK)

Prin termenul de colecistokinină se înțelege un hormon ce acționează asupra vezicii biliare. Termenul a fost introdus în 1982 de Ivy și Oldberg. Mai tîrziu Harper și colaboratorii săi au identificat în 1941 o substanță care extrasă din mucoasa intestinală stimulează secreția de enzime pancreatice, dacă este administrată pe cale generală (intravenos) și au denumit această substanță pancreozinină. În 1966 Jarpes și Mutt (54) arată că din punct de vedere structural cele două substanțe sînt de fapt una singură și de aceea o perioadă de timp a circulat și denumirea de pancreozinină-colecistokinină pentru ca în ultimul timp să se utilizeze tot mai frecvent numai denumirea de colecistokinină.

Colecistokinina izolată din mucoasa intestinală porcină și purificată este un polipeptid cu 33 aminoacizi.

În 1976 Mutt (78) a identificat o CCK cu 39 aminoacizi care are secvența CCK cu 33 de aminoacizi, la care se adaugă încă o catrenă de 6 acizi aminați.

Prin clivarea CCK-33 se obține un octopeptid notat CCK-8 care are activitate biologică.

În creier, susțin unii autori, CCK-33 și CCK-39 sînt de fapt precursori ai CCK-8.

TABELUL NR. 18

SECVENȚELE DE AMINOACIZI ALE COLECISTOKININEI ȘI ALTOR PEPTIDE BIOLOGIC ACTIVE (25)

Peptidul	Secvența aminoacidică
CCK—33	NH_2—Lys—Ala—Pro—Ser—Gly—Arg—Val—Ser— Met—Ile—Lys—Asn—Leu—Gln—Ser—Leu—Asp— Pro—Ser—His—Arg—Ile—Asp—Arg—Asp—Tyr— | SO_3 Met—Gly—Trp—Met—Asp—Phe—ONH_2
CCK-8	NH_2—Asp—Tyr—Met—Gly—Trp—Met—Asp—Phe—ONH_2 | SO_3
Ceruleina	Pyr—Gln—Asp—Tyr—Thr—Gly—Trp—Met—Asp—Phe— | | ONH_2 SO_3
Asn^2Leu^5—ceruleină	Pyr—Asn—Asp—Tyr—Leu—Gly—Trp—Met—Asp—Phen— | | ONH_2 SO_3
Phylloceruleină	Pyr—Glu—Tyr—Thr—Gly—Trp—Met—Asp—Phe— | | ONH_2 SO_3
Gastrină-17 (porcina)	Pyr—Gly—Pro—Trp—Met—Glu—Glu—Glu—Glu— Glu—Ala—Tyr—Gly—Trp—Met—Asp—Phe—ONH_2 | SO_3

Mai recent Straus și Yalow (106, 107) au obținut un fragment tetrapeptidic terminal notat CCK-4.

Erspamer și colab. (27) arată că secvența terminală a colecistokininei este corespunzătoare secvenței de aminoacizi din ceruleină și gastrine (Tabelul nr. 18 după Emson și Marly) (25).

Pe lîngă prezența sa la nivelul tubului digestiv colecistokinina a fost identificată în multe zone ale sistemului nervos central. Astfel în scoarța cerebrală CCK se găsește mai ales în straturile II—IV ale scoarței cerebrale. Ea are un efect excitant în scoarță și în hipocamp.

Repartiția cerebrală a colecistokininei în sistemul nervos central este arătată în tabelul Nr. 19 (după Emson și Marley) (25).

TABELUL NR. 19

DISTRIBUȚIA COLECISTOKININEI ÎN SNC LA CÎTEVA SPECII DE MAMIFERE (25)

Regiunea din SNC	Om	Șobolan	Cobai	Porc
Telencefal				
bulb olfactiv	32	50	231	766
cortex frontal	241	95	214	557
cortex parietal	256	222	145	1 159
cortex occipital	149	—	76	660
cortex temporal	288	—	—	1 750
hipocamp	113	67	55	137
amigdala	—	165	—	—
striat	63	183	167	375
nucleu accumbens	—	141	—	—
Diencefal				
talamus	4	—	45	28
hipotalamus	66	126	74	110
adenohipofiza	—	1	—	0,1
neurohipofiza	—	174	—	0,1
Mezencefal				
colicului superiori	14	—	—	16
colicului inferiori	20	—	—	52
substanța neagră	17	—	—	46
Rombencefal				
punte	7	5	113	0,1
cerebel	—	0,9	1	2,4
bulb	16	22	26	1,5
Măduva spinării				
măduva cervicală	5	—	22	0,1
măduva toracică	3	—	28	—
măduva lombară	16	—	34	—

* Concentrațiile sînt exprimate în p moli/g greutate

În sistemul nervos central Pinget și colab. (88, 89) susțin că locul principal de distribuție interneuronală a CCK este sinaptozomul.

Atît CCK-8 cît și un alt polipeptid gastrina-17 au fost identificate și în lichidul cefalo-rahidian.

Inactivarea colecistokininei se face preponderent de către o peptidază (după unii autori sînt chiar mai multe peptidaze care se găsesc în sistemul nervos central la nivel post sinaptic dar se găsesc și în periferie).

În ceea ce privește acțiunea pe musculatura netedă aceste colecistokinine au îndeosebi un efect de stimulare a contracției vezicii biliare. Pentru colecistokinină (e) s-au descoperit receptori. Fixarea pe receptori s-ar face prin intermediul tetrapeptidului terminal.

Receptorii au fost identificați în creier, pe musculatura netedă și în pancreas.

Gruparea — SO_3 crește mult afinitatea peptidului pentru receptorii săi. Imis și Snyder (51) arată că legarea CCK-33 de receptori este crescută în prezența unor cationi bivalenți și diminuată de către cationii monovalenți. Guaninnucleotidele reduc legarea colecistokininei de receptorii săi.

Hays și colab. (40) demonstrează că în creier la naștere nivelul concentrației receptorilor pentru CCK este mai ridicat (la șobolan de 317 moli/mg proteină) dar la adult scade (la șobolan la 177 moli/mg proteină). Nu se știe dacă un proces similar are loc și la nivelul mușchiului neted.

Se apreciază că principalii agenți ce reglează motilitatea sistemului biliar sînt colecistokinina și prostaglandinele.

Efectele CCK-33 și CCK-8 asupra sfincterului lui Oddi nu sînt inhibate de blocantele receptorilor adrenergici și colinergici (42, 41).

Colecistokinina nu afectează răspunsul sfincterului Oddi la noradrenalină, dar se pare că influențează acțiunea acestei catecolamine asupra alfa și beta receptorilor din musculatura vezicii biliare.

2. Polipeptidul vazoactiv intestinal (VIP)

Acest polipeptid a fost caracterizat prima dată de Said în 1967 (98). VIP a fost mai întîi izolat la nivel pulmonar și abia mai tîrziu la nivelul intestinului (99). Apoi VIP a fost identificat și în sistemul nervos central.

VIP este un polipeptid bazic cu 28 aminoacizi. El are unele asemănări structurale cu secretina, cu glucagonul pancreatic precum și cu peptidul inhibitor gastric (GIP) și histidin-izoleucin-peptidul (PHI).

Între structurile VIP provenind de la diverse specii există unele deosebiri structurale nu prea mari (tabelul Nr. 20) după Emson și Marley). VIP a fost identificat în terminații nervoase în tubul digestiv, în pulmon, în tractusul urogenital.

Pe musculatura netedă cel mai important efect al VIP este vazorelaxarea și scăderea tensiunii arteriale. De asemenea relaxează și alți mușchi netezi. El stimulează secreția glandelor exocrine. În sistemul nervos central se întîlnesc la nivelul cortexului, hipocampului, hipotalamusului și amigdalei, ariile olfactive (101). Ca și colecistokinina, în cortex VIP se găsește preponderent în straturile II—IV, atît la nivel axonic cît și la nivel dendritic. În interiorul neuronului VIP se găsește preponderent localizat la nivelul sinaptozomilor.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL NR. 20

SECVENȚE DE AMINOACIZI ÎN STRUCTURA VIP ȘI ALTOR POLIPEPTIDE PARȚIAL ASEMĂNĂTOARE STRUCTURAL (după Emson și Marley) (25)

Polipeptidul	Secvența de aminoacizi
	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
VIP porcin	NH_2—His—Ser—Asp—Ala—Val—Phe—Thr—Asp—Asn—Tyr—Thr—Ang—Leu—Arg
VIP din păsări	NH_2—His—Ser—Asp—Ala—Val—Phe—Thr—Asp—Asn—Tyr—Ser—Ang—Phe—Arg
Secretina	NH_2—His—Ser—Asp—Gly—Thr—Phe—Thr—Ser—Glu—Leu—Ser—Arg—Leu—Arg
Glucagon	NH_2—His—Ser—Gln—Gly—Thr—Phe—Thr—Ser—Asp—Tyr—Ser—Lys—Tyr—Leu
GIP	NH_2—Tyr—Ala—Glu—Gly—Thr—Phe—Ile—Ser—Asp—Tyr—Ser—Ile—Ala—Met
	—15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
VIP porcin	—Lys—Gln—Met—Ala—Val—Lys—Lys—Tyr—Leu—Asn—Ser—Ile—Leu—Asn—ONH_2
VIP din păsări	—Lys—Gln—Met—Ala—Val—Lys—Lys—Tyr—Leu—Asn—Ser—Val—Leu—Thr—ONH_2
Secretina	—Asp—Ser—Ala—Arg—Leu—Gln—Arg—Leu—Leu—Gln—Gly—Leu—Val—ONH_2
Glucagon	—Asp—Ser—Arg—Arg—Ala—Gln—Asp—Phe—Val—Gln—Trp—Leu—Met—Asn—Thr—Thr
GIP	—Asp—Lys—Ile—Arg—Gln—Gln—Asp—Phe—Val—Asn—Trp—Leu—Leu—Ala—Gln—
	30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43
GIP	—Gly—Lys—Gly—Lys—Lys—Ser—Asp—Trp—Lys—His—Asn—Ile—Thr—Gln

Viteza transportului axonal de VIP este de circa 0,8 mm/h în fibrele vagale de iepure, adică mai lent decît cel al substanței P și somatostratinei (29). Atropina reduce eliberarea bazală de VIP pe cînd stimularea electrică cu 8 Hz crește această eliberare.

Proteazele de tip tripsinic degradează acest polipeptid. Pentru VIP există receptori atît în sistemul nervos central cît și în periferic. În musculatura netedă digestivă ca și în alte organe cum sînt ficatul și pancreasul după fixarea VIP pe receptorii săi are loc o stimulare a activității adenilatciclazei și creșterea concentrației de AMP ciclic. Această stimulare nu este afectată de propranolol, alfa-blocante adrenergice și naloxon.

Administrarea de VIP în ventricolii cerebrali duce la creșterea sintezei și eliberării de prolactină fără a afecta eliberarea altor hormoni hipofizari (56). VIP inhibă eliberarea de somatostatină în hipotalamus. Probabil că este și el neuromediator în cazul unor sinapse din sistemul nervos central.

3. Neurotensinele

Neurotensina a fost identificată inițial în mușchiul ileal longitudinal și în mucoasa ileacă (92). Ingestia de alimente crește sinteza și eliberarea sa plasmatică.

Ea are 13 aminoacizi și proprietăți asemănătoare cu ale kininelor plasmatice (10, 15).

Secvența de aminoacizi este următoarea :
Glu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu.

Ca și în cazul altor polipeptide neurotensina este produsă de celule ce-și au originea în creasta neurală primitivă ceea ce explică de ce se găsesc în sistemul nervos central și în tubul digestiv.

Neurotensina a apărut la protozoare. În cursul evoluției au apărut unele modificări structurale la capătul aminic (18) ceea ce face ca de fapt să se poată vorbi de neurotensine și nu de o singură neurotensină.

Acest polipeptid a fost identificat în plexurile mioenterice, în mucoasa intestinală (unde insule de celule secretoare de neurotensină pot fi întîlnite la om și mamifere îndeosebi la nivel ileal), în medulara suprarenală și în diverse alte țesuturi (mai ales pulmonare).

La nivelul tubului digestiv cele mai importante acțiuni ale sale sînt inhibarea motilității gastrice și a secreției de suc gastric.

Pe musculatura netedă vasculară produc relaxare și vasodilatație urmată de hipotensiune. În vasele țesutului adipos există date ce arată că produce vasoconstricție.

Concentrația plasmatică a neurotensinei atinge la om după un prînz obișnuit 27 $\pm$ 8 p. moli/l (10). La pacienții cu ulcer gastric operat și cu „dumping sindrom" nivelul neurotensinei crește în plasmă pînă la 43 $\pm$ 6 p. moli/l (9).

Anderson și colab. (5) constată că perfuzarea de neurotensină (care a fost obținută sintetic și comercializată de cîteva firme cum este de exemplu Bachem Inc. din California) reduce stimularea secreției gastrice de către pentagastrină.

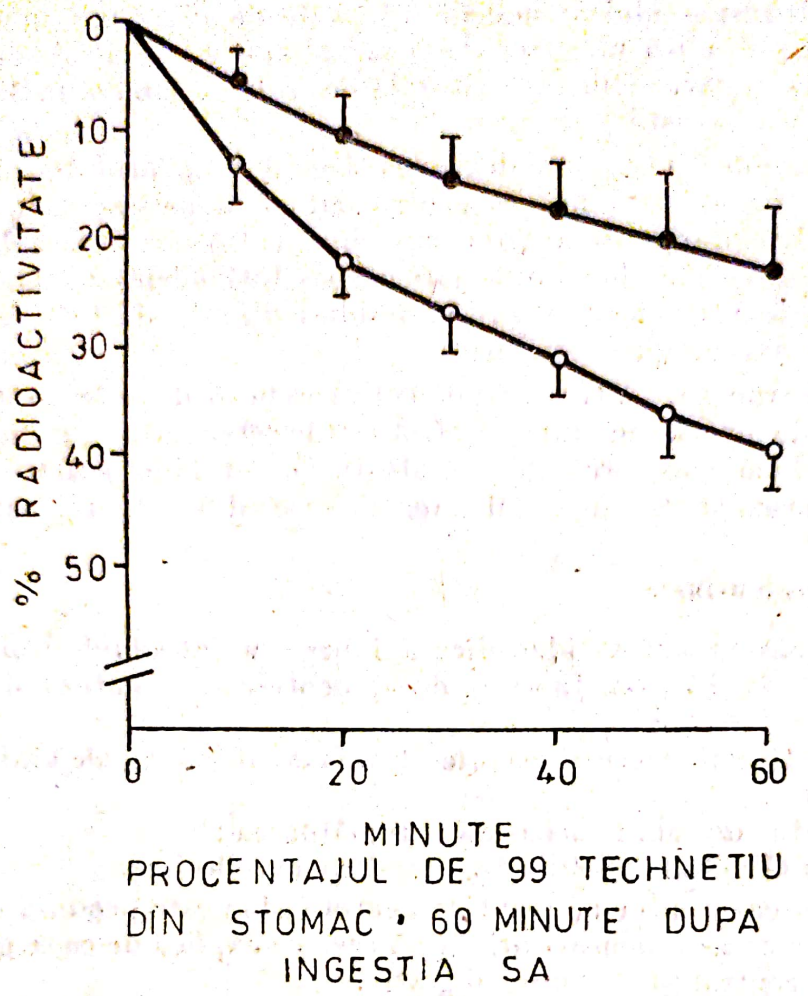


Fig. 8 — Acţiunea neurotensinei asupra stomacului (după Blacksburn şi colab.)
O—O martor
O—O neurotensina

Grossman (33) este tentat să identifice vechiul şi puţin caracterizatul chimic „enterogastron" cu neurotensina.

Neurotensina încetineşte viteza de golire a stomacului (fig. Nr. 8) (după Blackburn şi colab.) (10). Kitabi şi Freychet (59) au observat că la nivelul musculaturii netede ileale longitudinale, neurotensina are un dublu efect. Produce relaxare prin efect direct asupra fibrei musculare, dar produce şi contracţie prin mecanism mediat de sistemul nervos vegetativ. Aceasta explică atît observaţia făcută, „in vivo" că acest peptid are un efect bifazic asupra musculaturii ileale cît şi datele lui Kitabgy şi Freychet (58) ce arată că faza contractantă a acţiunii ileale a neurotensinei poate fi parţial inhibată cu atropină. Acţiunea mediată de sistemul nervos vegetativ se manifestă la nivel postganglionar deoarece un ganglioblocant ca hexametonina nu o influenţează. Contracţia neurotensinică este abolită de tetradotoxină (59). Perfuzarea intestinului cu acid oleic duce la creşterea sintezei şi eliberării de neurotensină şi aceasta ar putea explica de ce cantităţile mari de grăsimi alimentare

provoacă indigestie prin încetinirea pe cale neurotensinică a evacuării stomacului.

În sistemul nervos central a fost descoperită în multe regiuni, concentrațiile cele mai mari întîlnindu-se în hipotalamus, hipofiza anterioară și amigdală. Spre deosebire de colecistokinină, neurotensina este slab reprezentată în cortex. Administrarea în verticulii cerebrali a acestui polipeptid determină catatonie și hipotermie. Hipotermia este antagonizată de prostaglandinele E și de către somatostatină.

Administrarea intrarahidiană de neurotensină duce la creșterea pragului de răspuns al animalului la diverse categorii de stimuli nocioceptivi (18). Rolul neurotensinei ca hormon circulant este diminuat de faptul că inactivarea sa plasmatică este rapidă (timp de înjumătățire plasmatic de circa 30 secunde).

4. Substanța P

Substanța P este un polipeptid cu o secvență liniară de unsprezece aminoacizi. Structura sa este următoarea :

Arg—Pro—Lys—Pro—Gln—Gln—Phe—Phe—Gly—Leu—Met

A fost descoperit în 1931 de von Euler și Gaddum (30) în intestin și în creier.

Purificarea ei s-a făcut în 1971 (115).

Substanța P produce vasodilatație. Ea relaxează musculatura netedă vasculară dar contractă musculatura intestinală. Este și ea produsă ca și alte peptide de celule enterocromafine.

Joacă roluri complexe la nivelul sistemului nervos central și periferic.

La nivelul sistemului nervos central are roluri multiple. Este implicată în modularea percepției durerii, deprimă memoria și motivația. Numeroși autori (28, 57, 105) au arătat că substanța P crește masticația forțată la șobolan.

Influența substanței P asupra unor laturi comportamentale la șoarece este prezentată în tabelul Nr. 21 (după Katz) (57).

Multe peptide biologic active ca și unii blocanți competitivi pe receptorii acestor peptide cum este de exemplu nalaxonul nu influențează semnificativ inducția masticației forțate la rozătoare de către substanța P. Numai

TABELUL NR. 21

ACȚIUNEA SUBSTANȚEI P ASUPRA UNOR LATURI ALE COMPORTAMENTULUI ȘOARECELUI (după Katz) (57)

Tipul de latură comportamentală	Masticația forțată	Mișcarea cozii	Apropieri ano-genitale	Scărpinarea capului cu labele
Martor	0,20±0,03	0,16±0,03	0,30±0,03	0,02±0,01
Lot ce a primit substanța P	0,59±0,06	0,03±0,01	0,05±0,03	0,29±0,05

* În toate cazurile există o diferență semnificativă statistic de comportament $p<0,001$

TABELUL NR. 22

INFLUENȚA UNOR PEPTIDE BIOLOGIC ACTIVE ASUPRA ACȚIUNII SUBSTANȚEI P DE INDUCERE A MASTICAȚIEI FORȚATE LA ȘOARECE (după Katz) (57)

Substanța administrată	Doza	Numărul mediu de masticații
Lot martor (Ser Ringer-Lockes)	0	43±10
Substanță P (SP)	12,5 μg	216±13
SP + Naloxon (i.p.)*	5 mg/kg	230±51
	10 mg/kg	301±73
	15 mg/kg	255±48
SP ± Morfină (i.p.)*	2,5 mg/kg	205±15
	5 mg/kg	273±79
	10 mg/kg	190±49
SP + alfa-Endorfină (i.p.)*	0,1 μg	205±19
	1 μg	233±24
	10 μg	202±25
SP + Eledoisina (i.c.v.)**	0,1 μg	220±15
	1 μg	255±19
SP + Bombezină (i.c.v.)**	0,01 μg	240±44
	0,1 μg	231±38
	1 μg	497±35
SP + Melanostatină (i.c.v.)**	0,1 μg	215±39
	1 μg	200±42
	10 μg	206±28
SP + Neurotensina (i.c.v.)**	0,1 μg	21±36
	1 μg	33±18
	10 μg	10±1

* În coloana dozelor s-a menționat doza de substanță administrată simultan cu substanța P

* ip = intraperitoneal
i.c.v. = intraventricular cerebral

neurotensina are o acțiune de reducere a acesteia, ceea ce pune problema interacțiunii dintre cele două peptide în sistemul nervos central (tabel Nr. 21) (după Katz) (57).

Se observă că doze mari de bombezină stimulează acțiunea substanței P de inducție a masticației forțate, dar se pare că este doar un aspect farmacologic. Lembeck și Holasek (63) au descoperit substanță P la nivel sinaptozomal. Concentrații mai mari de potasiu cresc eliberarea sinaptozomală a acestui peptid în sistemul nervos central (64).

În sistemul nervos central, o parte din substanța P se găsește legată de fosfolipide (65). Semnificația fiziologică a acestei legături nu este clarificată și nu se știe dacă în periferie există în fenomen similar.

La nivelul veziculelor sinaptice, concentrația substanței P atinge circa 3 ng/mg de proteină (în vezicula sinaptică). Capacitatea tisulară de legare

a substanței P dependentă de densitatea receptorilor pentru acest peptid este de circa 1 p mol/mg proteină (71).

5. Tahikininele

Au fost descoperite la nivelul pielii unor specii de broaște și ulterior s-a dovedit că au acțiune asupra musculaturii netede și a altor sisteme și organe din corp. Denumirea de tahikinine derivă de la termenul grec takus = rapid. Denumirea a fost dată după ce a fost observat efectul lor rapid (și adesea puternic) asupra musculaturii netede (8). Vom aminti pe scurt cîteva date despre tahikinine.

Kassinina a fost identificată în pielea broaștei africane Kassina senegaelensis. Are 12 aminoacizi și se găsește în pielea acestei broaște în concentrație de 70 — 120 μg/g de piele.

Physalemina a fost primul peptid izolat din pielea unor amfibieni, mai exact din pielea unei broaște din Africa de Sud numită Physalaemus bigilonigerus. Atinge concentrații de 370 — 700 μg/g de piele uscată.

Uperollina a fost identificată în pielea broaștei Uperoleia marmorata. Apoi și în tegumentul altor amfibieni cum este Tandactilus acutirostris unde se găsesc pînă la 200 μg/g piele uscată.

Eledoișina a fost descoperită în glandele salivare a două moluște mediteraniene — Eledone aldrovandi și Eledone maschata.

Phyllomedusina a fost găsită în concentrații mari de circa 1 100 μg/g în pielea broaștei amazoniene Phyllomedusa bicolor. Se mai găsește și în pielea altor broaște din genul Phylomedusa.

Unii autori, bazați pe unele asemănări structurale și de acțiune, au inclus și substanța P între tahikinine. Structura tahikininelor este prezentată în tabelul nr. 22 (după Bertaccini) (8).

TABELUL NR. 22

STRUCTURA TAHIKININELOR (după Bertaccini) (8)

Denumirea tahikininei	Structura tahikininelor
Kassinina	Asp—Val—Pro—Lys—Ser—Asp—Glu—Phe—Val—Gly—Leu—Met—NH_2
Eledoisina	Pyr—Pro—Ser—Lys—Asp—Ala—Phe—Ile—Gly—Leu—Met—NH_2
Uperoleina	Pyr—Pro—Asp—Pro—Asn—Ala—Phe—Tyr—Gly—Leu—Met—NH_2
Physalemina	Pyr—Ala—Asp—Pro—Asn—Lys—Phe—Tyr—Gly—Leu—Met—NH_2
Substanța P	Arg—Pro—Lys—Pro—Gln—Gln—Phe—Phe—Gly—Leu—Met—NH_2

Musculatura netedă intestinală este contractată de tahikinine la concentrații de 0,25—2 μg/ml. Duodenul de șobolan și cecul de pasăre care sînt relaxate de bradikinină sînt puternic contractate de tahikinine. Capacitatea tahikininelor de a contracta musculatura netedă intestinală este de 10—100 ori mai mare (la concentrație egală) decît cea a acetilcolinei sau histaminei.

Blocantele receptorilor colinergici, serotoninici. precum și tetradotoxina influențează efectul tahikininelor. În schimb verapamilul (substanță ce influențează deplasarea Ca^{++}) deprimă puternic acțiunea contractantă a tahikininelor asupra musculaturii intestinale (122).

Physalemina în concentrație de 20 μg/ml reface o parte din peristaltica intestinală deprimată de atropină.

Ormas și colab. (83) au arătat că administrarea intravenoasă „in vivo" de eledoisină stimulează motilitatea gastrică și intestinală de circa 10—30 ori mai mult decît substanța P.

Propranololul potențează acțiunea acestui peptid pe musculatura duodenală pe cînd dihidroergotamina o diminuă.

Activitatea unor tahikinine pe musculatura netedă este prezentată în tabelul nr. 23 (după Bertaccini) (8). Raporturile ce se stabilesc între intensitatea acțiunii diverselor tahikinine variază în funcție de tipul de musculatură netedă și de specie. Astfel kassinina este de 6—10 ori mai activă decît physalemina pe musculatura ileonului de șobolan și de 3 — 10 ori mai puțin activă decît aceasta pe colonul de iepure.

TABELUL NR. 23

INTENSITATEA ACȚIUNII MUSCULOTROPE A DIFERITE TAHIKININE (COMPARATĂ CU A PHYSALEMINEI CONSIDERATĂ 100%) (după Bertaccini) (8)

Țesutul muscular	Uperoleina	Eledoisina	Phylomedusina	Substanța P
Intestin gros de iepure	77(50—120)	58(30— 80)	84(45—150)	50(30—75)
Ileon de porc	82(55—165)	75(30—120)	60(30— 80)	54(50—60)
Intestin gros de porc	76(70— 95)	80(50—130)	53(35— 75)	60(45—80)
Colon de șobolan	80(50—100)	800(300—2 000)	105(50—250)	60(20—120)
Stomac de șobolan	73(60— 90)	120(90—135)	66(40— 85)	58(50—65)
Stomac uman	200(180—225)	200(170—215)	300(275—315)	10(8—12)
Duoden uman	800(350—1 600)	500(300—650)	500(400—700)	NT*
Taenia coli umană	50(40— 65)	500(300—600)	300(150—450)	25(20—35)
Ileon uman	80(50—130)	200(180—220)	150(100—170)	NT*

* NT = netestat

La fiecare grup de testări este indicată media și valorile limită

Partea terminală pare a fi cea mai importantă pentru acțiunea musculotropă.

6. Ceruleinele

Ceruleinele sînt niște polipeptide identificate tot în pielea unor amfibieni. Ele au unele asemănări structurale și de acțiune cu colecistokinina. Ce rol

fiziologic joacă niște peptide asemănătoare cu cele din tubul digestiv în pielea unor broaște și care este semnificația biologică a acestor înrudiri structurale și funcționale rămîne de stabilit.

Ceruleina este un decapeptid izolat din pielea broaștei australiene Litoria caerulea unde atinge concentrații de 100—1000 μg/g piele proaspătă. Și tegumentul altor amfibieni cum sînt Xenopus laevis, Litoria infrafrenata, Litoria moarei, Xenopus gili conțin acest polipeptid.

Structura sa este următoarea :

$$Pyr-Gln-Asp-\underset{\underset{SO_3H}{|}}{Pyr}-Thr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH_2$$

El a fost obținut și industrial sub denumirea de Ceruletid^R (Farmitalia).

Din pielea broaștei Hylambates a fost izolat un polipeptid înrudit cu ceruleina și anume Asn^2—Leu^5—ceruleina cu următoarea structură.

$$Pyr-Asn-Asp-\underset{\underset{SO_3H}{|}}{Tyr}-Leu-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH_2$$

Se mai cunoaște phyloceruleina, un monopeptid extras din pielea broaștei sud-americane Phylamedusa sauvagei unde să găsește în concentrație de 200—650 μg/g piele proaspătă (8). Structura acestui peptid este următoarea :

$$Pyr-Glu-\underset{\underset{SO_3H}{|}}{Tyr}-Thr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH_2$$

Acțiunile pe musculatura netedă și asupra glandelor cu secreție internă sînt cele mai puternice și mai studiate acțiuni ale ceruleinelor.

Ceruleina contractă musculatura netedă intestinală și crește motilitatea intestinului la doze intravenoase de 1—5 ng/Kg. Este mult mai activă în această direcție decît alte peptide ce contractă intestinul. Efectul său este mai puternic și musculatura intestinului subțire decît pe cea a intestinului gros.

Efectul se obține atît „in vivo" cît și „in vitro". Pe intestin izolat, doze de 10^{-12}M ceruleină sînt suficiente pentru a produce stimularea peristaltismului pe ileonul de cobai. Contracția musculaturii circulare intestinale a fost complet abolită de tetradoxina (81).

O parte din contracția dată de ceruleină (ca și din cea dată de CCK sau gastrină) este produsă și prin eliberare de acetilcolină.

Pe musculatura circulară duodenală ceruleina dă contracții care însă nu sînt de loc dependente de mediația nervoasă colinergică (6).

Acest peptid crește viteza de propulsie a conținutului intestinal.

Ihasz și colab. (50) arată că ceruleina antagonizează acțiunea depresivă a glucagonului și PGE asupra motilității vilozităților intestinale.

Există variații de la specie la specie a sensibilității musculare la ceruleină.

Intestinul de pisică este mai puțin sensibil decît cel de cîine la acțiunea acestui peptid, dar joncțiunea gastroduodenală de șobolan este foarte sensibilă, aici ceruleina producînd o puternică contracție. Ea determină o puternică contracție a vezicii biliare simultan cu o relaxare a joncțiunii coledoco-duo-

denale. Sfincterul lui Oddi este relaxat. La toate mamiferele doze de 20 ng/Kg subcutan sînt suficiente pentru aceste acțiuni.

Pandolfo și colab. (86) arată că ceruleina relaxează sfincterul esofagian inferior.

Musculatura netedă vasculară este relaxată de ceruleină și se produce o creștere a fluxului sanguin. Ea stimulează secreția de suc pancreatic și determină creșterea concentrației de ioni bivalenți (Ca^{++}, Mg^{++}) în acest suc. Determină eliberarea calciului din stocuri intracelulare. Se pare că ea crește permeabilitatea celulelor acinilor glandulari pentru Na^{+} și K^{+}.

În ceea ce privește acțiunea asupra pancreasului exocrin ea este mult mai activă decît secretina, gastrina sau CCK (52).

Doze mici de ceruleină sînt suficiente pentru a produce o secreție maximă de amilază pancreatică. Stimularea eliberării de enzime în sucul pancreatic este dependentă de concentrația ionului de calciu în mediu. Ceruleina stimulează eliberarea de polipeptid pancreatic (PP).

În ceea ce privește secreția endocrină a pancreasului, producerea de insulină și glucagon nu pare a fi influențată de ceruleină pe cînd secreția de somatostatină este crescută (121).

Alți autori susțin că există și o stimulare a secreției de glucagon pancreatic (1).

Hirose și colab. (44) arată că ceruleina reduce absorbția de electroliți, apă și glucoză la nivel intestinal punîndu-se efectului secretinei.

Ceruleina crește secreția hepatică de bilă.

Unul dintre mecanismele ce mediază acțiunile ceruleinei este sistemul adenilatciclază-AMP ciclic. Acest peptid reduce nivelul AMP-ului ciclic la nivelul vezicii biliare (pe care o contractă) dar îl face să crească la nivelul sfincterului lui Oddi (pe care-l relaxează). Pentru activitatea sa biologică esențială pare a fi secvența hexapeptidică terminală.

Desulfatarea reduce de zeci de ori acțiunea pe mușchiul neted.

Ceruleina crește foarte mult sinteza de factor intrinsec gastric (de circa 10.000 ori mai activă decît histamina) (58) și activitatea histidindecarboxilazei (de circa 4 ori față de nivelul bazal).

Ceruleina are deja aplicații terapeutice.

Orlandim și colab. (82) au folosit-o în examenul radiologic al sistemului biliar și al tubului digestiv.

Fiind cel mai puternic relaxant al sfincterului Oddi a fost utilizată și pentru combaterea spasmelor la acest nivel. În tratamentul unor astfel de spasme colicative biliare însoțite de dureri intense pentru bolnav s-au obținut de asemenea rezultate bune prin administrare parenterală (i.m. sau i.v.) de ceruletid (93, 104).

Acest polipeptid nu se poate utiliza însă în pancreatita acută deoarece stimulează sinteza de enzime pancreatice.

7. Somatostatina

Este un hormon polipeptidic produs atît la nivelul tubului digestiv cît și în sistemul nervos central.

Numeroși autori au identificat somatostatina îndeosebi în celulele D de la nivelul antrumului piloric (7, 113, 22).

Unii autori consideră că chalona, hormonul cu rol inhibitor de la nivel gastric, controversat în cursul timpului ar fi somatostatina (114).

Structural somatostatina este un tetradecapeptid ciclic și a fost pentru prima dată izolat din hipotalamus de Brazean și colab. în 1973 (13). Prima acțiune cunoscută a sa a fost inhibarea secreției de somatotrop. Polak și colab. (91) l-a identificat și la nivelul celulelor D pancreatice. Mai tîrziu s-a observat că tractusul gastro-intestinal conține mai multă somatostatină decît creierul și că antrumul gastric este deosebit de bogat în celule D producătoare a acestui hormon.

Acidifierea regiunii antrale produce o creștere a secreției de somatostatină pe cînd alcalinizarea determină o scădere a acestei secreții.

Somatostatina este un inhibitor puternic al secreției gastrice stimulate de pentagastrină, dar un inhibitor mai slab al secreției gastrice stimulate de histamină. Ea determină o oarecare inhibiție a eliberării de gastrină din celulele G ale mucoasei gastrice (114). Gustavson și Lundqvist (35) au demonstrat că irigarea regiunii antrale cu bicarbonat determină scăderea sint ezei de somatostatină și concentrației acesteia în sîngele venos portal.

Stimularea vegetală crește eliberarea de somatostatină (116).

S-a sugerat că refluxul alcalin din duoden în stomac deprimă producerea de somatostatină și prin acest mecanism este reglată deschiderea periodică a sfincterului piloric și evacuarea alimentelor din stomac în duoden.

Concentrația somatostatinei în circulația sistemică este mult mai mic decît cea din sîngele portal ceea ce conferă acestui polipeptid un preponderent aspect de hormon local sau loco-regional.

Somatostatina exercită o acțiune inhibitoare asupra producerii de TSH în hipofiză și de insulină și glucagon la nivel pancreatic (39, 77).

8. Insulina și glucagonul

Sînt doi hormoni polipeptidici foarte importanți în ceea ce privește metabolismul glucidic. Acțiunile lor asupra musculaturii netede apar pe un plan secundar față de implicațiile lor metabolice.

Pentru descoperirea insulinei au fost glorificați Bainting și Best dar atît Scott în 1911 cît și românul Paulescu în 1921 au arătat că în pancreas există un principiu hipoglicemiant. Prima terapie a hiperglicemiei diabetice cu un extract pancreatic s-a făcut în 1922. Insulina are o greutate moleculară de circa 6 000 de daltoni și este compusă din două catene polipeptidice — catena A cu 21 aminoacizi și catena B cu 30 amonoacizi.

Insulina este produsă de insulele beta-pancreatice și s-a dovedit a fi principalul factor natural reglator al glicemiei. Ea a fost enorm studiată în legătură cu una dintre bolile secolului „diabetul zaharat".

O serie de polipeptide gastrointestinale cum sînt GIP (cu 43 aminoacizi), enteroglucagonul, secretina, gastrina etc., stimulează secreția de insulină pancreatică (14).

Scanned with OKEN Scanner

PGE inhibă eliberarea de insulină. Pe această bază se poate aprecia că inhibitorii de ciclooxigenază (ca aspirina și alte antiinflamatoare nesteroidale) ar fi utili în terapia diabetului zaharat insulino-dependent.

Între insulinele diverselor specii există mici deosebiri structurale suficiente pentru apariția de anticorpi antiinsulinici la unii bolnavi tratați cu insulină neumană. Sinteza insulinei umane s-a realizat, dar prețul este ridicat, sperîndu-se în ingineria genetică pentru ca ea să se producă de către bacterii la un cost scăzut.

Glucagonul a fost descoperit de Murlin și colab. în 1923. Glucagonul este un polipeptid cu o singură catenă aminoacidică cu 29 aminoacizi și o greutate moleculară de 3 500 daltoni.

Există unele asemănări între glucagon și secretină. Este în principal sintetizat de celulele alfa ale pancreasului endocrin dar s-au identificat și la nivelul mucoasei intestinale celule producătoare de glucagon (enteroglucagon).

Colecistokinina, GIP și gastrina stimulează sinteza de glucagon.

Sistemul nervos simpatic stimulează sinteza acestui polipeptid. În condiții bazale glucagonul pancreatic atinge o concentrație plasmatică de 50—60 pg/ml.

S-au identificat receptori pentru glucagon pe mai multe tipuri de celule inclusiv la nivelul membranei fibrei musculare netede. Glucagonul este degradat preponderent hepatic. Viața medie plasmatică este 3—6 minute (3).

Glucagonul are o acțiune relaxantă la nivel duodenal. În doze mari are un efect inotrop pozitiv. El stimulează activitatea adenilatciclazei și crește concentrația de AMP ciclic. Este unul dintre principalii factori hiperglicemianți din organism.

În practica terapeutică se utilizează uneori în șoc. De asemenea se folosește pentru facilitarea unor exploatări endoscopice digestive.

9. Vilikinina

Încă în 1933 Kokas și Ludany au observat că un extras de mucoasă intestinală poate influența motilitatea vilozităților intestinale.

Vilikinina a fost descoperită în mucoasa intestinală a mamiferelor, inclusiv la om, cea mai mare concentrație atingînd-o în mucoasa duodenală (60). Ea a fost identificată în plasma sanguină și în limfa unor mamifere (53, 110).

Motilitatea normală a vilozităților intestinale este importantă pentru absorbția digestivă.

Vilikinina este în această direcție un factor reglator important alături de acțiunea sistemului nervos vegetativ și de unii factori mecanici.

La cîine pe 1 mm² de mucoasă de intestin subțire sînt circa 30 vili care efectuează circa 200 contracții pe minut la animalul care a mîncat față de numai 60 contracții pe minut la animalul flămînd.

Administrarea intraintestinală de acid clorhidric 0,1 N duce la o stimulare puternică a activităților vililor.

Vilikinina administrată exogen nu dă tahifilaxie și nu influențează secreția de mucus (55).

Hexametoniul (ganglioplegic) determină o reducere a acțiunii de stimulare a vilikininei față de activitatea vilozitară.

Unele peptide opioide ca Met-enkefalina şi alfa endorfina au şi ele o acţiune de stimulare a motilităţii vilozitare şi mişcării vililor iar leu-enkefalina inhibă această motilitate stimulînd în schimb secreţia de mucus. Naloxonul blochează aceste acţiuni.

Efectele vilikininei comparativ cu a altor hormoni polipeptidici sînt prezentate în tabelul Nr. 24 (după Kokas şi colab.) (60).

Secvenţa aminoacidică este încă incomplet precizată. Greutatea moleculară a vilikininei este de circa 2 000 daltoni la porc şi de circa 2 500 daltoni la cîine (60). O unitate de vilikinină conţine circa 5 μg.

TABELUL NR. 24

ACŢIUNI ALE VILIKININEI ŞI A ALTOR HORMONI PEPTIDICI ASUPRA TUBULUI DIGESTIV ŞI PRESIUNII ARTERIALĂ (după Kokas şi colab.) (60)

Substanţa	Calea de administrare	Motilitatea viloasă	Secreţia de mucus intestinal	Peristaltica intestinală	Presiune sanguină
Vilikinina	intravenos	+++	0	0	0
	local	+++	0	0	
	intraarterial	+++	0	0	
Secretina	intravenos	−0	0	0	+
	local	0	0	+	↓
	intraarterial	+−	0	0	
Glucagon	intravenos	−−−	0	−−−	
	local	−−−	+	−−−	
	intraarterial	−−−	0	−−−	
GIP	intravenos	−	+	0	0
	local	−	0	0	
Gastrina	intravenos	−+	0	0	↓
	local	+	0	0	
Colecistokinina	intravenos	+−	+	−	↓
	local	−−	+	−	
	intraarterial	+−			
Eledoisina	intravenos	−+	+	↓	
	local	+	+		
	intraarterial	+	0		
Ceruleina	intravenos	−	+	↑	↓
	local	−−	+		
	intraarterial	+−	+	↑↑	↓
Substanţa P	intravenos	+−	+++		
	local	−−	++	↓	↓
Bradikinina	intravenos	+	0	↓	
	local	0	0	↓	↓
	intraarterial	++	0	↓	
Kalidina	intraarterial	++	0	↓	

Substanța	Calea de administrare	Motilitatea viloasă	Secreția de mucus intestinal	Peristaltica intestinală	Presiune sanguină
Neurotensina	intravenos	−	+	0	↓
	local	−	+	0	
Bombezina	intravenos	+−	0	0	0
	local	+	0	0	
Met-enkefalina	intravenos	++	0	↓	0
	local	++	+		
Leu-enkefalina	intravenos	−	+	0	0
	local	+−			
alfa-endorfina	intravenos	+	+	0	0
	local	+	+	0	
beta-endorfina	intravenos	0	0	0	0
	local	0			
gama-endorfina	intravenos	0	0	0	0
	local	0	0	0	0

+− = acțiune de stimulare urmată de acțiune de deprimare
−+ = acțiune de deprimare urmată de acțiune de stimulare
↑+ = creștere
↓−0− = scădere

Unele enzime cum sînt pronaza, leucinaminopeptidaza, carboxipeptidaza A, papaina inactivează complet vilikinina. Alte enzime cum sînt tripsina, pepsina, carboxipeptidaza B nu au efect inactivant.

Nu există deocamdată utilizări clinice ale vilikininei.

Desigur și alte peptide active la nivelul musculaturii netede ca bombezina, motilina, GIP etc., au roluri fiziologice importante. Toate aceste peptide îndeplinesc funcții mult mai ample decît cele de la nivel muscular și în primul rînd influențează sistemul central, unele jucînd rol de mediatori chimici.

Studiul sistemului de hormoni peptidici gastro-entero-pancreatic a lărgit orizontul de înțelegere în fiziologia și patologia digestivă și a pus în discuție existența unei „axe" enterocerebrale cu semnificații biologice încă incomplet conturate.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. ADRIAN T.F., BLOOM S.R., BESTERMAN H.S., BRYANT M.G. — in *Gut Hormones* edited by R.S. Bloom, Churchill Livingstone Edinburg—London—New-York 1978, p. 254.
2. AIKEN J.W. — Pol. J. Pharmacol., 1974, 26, p. 217
3. ALBERTI K.G.M.M., NATTRASS M. — *Eur. J. Clin. Invest.*, 1977, vol. 7, p. 151
4. AMUNDSEN E., NUSTAD K. — *J. Physiol* (London), 1965, vol. 179, p. 479
5. ANDERSSON S., CHANG D., FOLKER K., ROSELL S. — *Life Sci.*, 1976, vol. 19, p. 367
6. ANURA S.S., COOKE A.R. — *Am. J. Physiol.* 1978, vol. 234, p. E 70
7. BERGEGANDH S., KNUTSON U., OLBE L. — *Scand. J. Gastroent.*, 1973, vol. 10, p. 625
8. BERTACCINI G. — in *Gastrointestinal Hormones* edited by George B. Jerzy Glass, Rawen Press, New York, 1980
9. BLACKBURN A.M., BLOOM S.R., EBEID F.H., RALPHS A.N.L. —*Gut.* 1978 vol. 19, p. A 447
10. BLACKBURN A.M. BLOOM S.R., LONG R.G., FLETCHER D.R., CRISTOFIDES N.D., FITZPATRICK M.L. — *Lancet*, 1980, I, Nr. 8 176, p. 987
11. BOHR D.F., UCHIDA F. — *Circ. Res.*, 1967, vol. 20—21, suppl. II, p. 135
12. TERRAGNE N.A., TERRAGNE O.A., PACHLCYZYK D., McGIFF J.C. — *Nature* (London) 1974, vol. 249, p. 57
13. BRANZEAN P., VALE W., BURGUS R., LING N., BUCHER M., RIVIER J. GUILLEMIN R. — *Science*, 1973, vol. 79, p. 73
14. BROWN J.C., OTTE S.C. — *Diabetes*, 1978, vol. 27, p. 782
15. CARRAWAY R., LEEMAN S.E. — *J. Biol. Chem.*, 1975, vol. 250, p. 1 907
16. COMAN A., DOXEY J.C., METCAF G. — in *Opiates and endogenous opioid peptides*, edited by H.W. Kosterlitz, North Holland Amsterdam, 1976, p. 95
17. DI GIULIO A.M., MAJANE E.M., YANG H.Y.T. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1979, vol. 66, p. 297
18. DUMITRESCU S. — *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1983, vol. 87, p. 675
19. DUMITRESCU S., NECHIFOR H. — *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1978, vol. 82 p. 641
20. DUSTING G.J., MULLINS E.M., NOLAN R.D. — *Eur. J. Pharmacol.*, 1981, vol. 70, p. 129
21. DUTTA S.H., DAVIES D.A., BOOKER W.M., PRADHAN S.N. — *Neuro-Pharmacol.*, 1971, vol. 10, p. 231
22. ELDE R., HOKFELT T., JOHANSSON O., SCHELTZBERG M., EFENDIC S., LUFT R. — *Metabolism*, 1978, vol. 27, p. 1 151
23. ELLIOTT D.F., LEWIS G.P., HORTON E.W. — *Biochem. J.*, 1959, vol. 74, p. 159
24. EL-SALHY M. — *Doctoral thesis at Uppsala University*, 1981
25. EMSON P.C., MARLEY P.D. — in *Handbook of Psychopharmacology* vol. 16, edited by L. Iversen, S.D. Iversen, S.H. Snyder, Plenum Publisher Corp., 1983, p. 255
26. ERDÄS E.G., YANG H.Y.T. — in *Hypotensive Peptides*, ed. by F.G. Erdäs, N. Back, F. Sicuteri, Springer-Verlag, Berlin, 1966, p. 235
27. ERSPAMER V., MELCHIORRI P., ERSPAMER C.F., NEGRO L. — *Adn. Exp. Med. Biol.*, 1978, vol. 106, p. 51
28. FREDERICKSON R.C.A., BURGES V., HARRELL C.E., EDWARDS J.D. — *Science*, 1978, vol. 199, p. 1 359

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL IV

LIPIDELE BIOLOGIC ACTIVE ȘI MUȘCHIUL NETED

Efectele primilor autacoizi lipidici au fost observate întîmplător în urmă cu 70 de ani cînd Battez și Boullet au constatat că lichidul seminal este capabil să contracte miometrul.

Aceasta este și prima acțiune a lipidelor biologic active asupra musculaturii netede care a fost cunoscută. Mai tîrziu, ginecologii Kurzrok și Lieb au arătat în 1929—1930 că miometrul uman, gravid și negravid este ușor contractat de plasma seminală. Nu se știa nimic despre structura chimică a substanței care acționa pe musculatura uterină care se găsea în plasma seminală. Această substanță a fost denumită prostaglandină de von Euler și veziglandină de Goldblat, denumirea dată de von Euler în 1934 rămînînd în știință.

În cursul deceniilor s-au strîns numeroase date despre implicarea autacoizilor lipidici în funcționalitatea musculaturii netede. Treptat de la noțiunea de prostaglandină s-a ajuns la ideea de sistem de autacoizi lipidici cu rol bioregulator. Drumul în această direcție nu a fost simplu și a fost punctat de o serie de momente remarcabile.

Pînă la al doilea război mondial studiul prostaglandinelor (pe atunci se credea că este o singură substanță) a fost relativ restrîns, doar cîteva grupe de cercetători ocupîndu-se de aceasta. Colectivul condus de von Euler a făcut testări pe musculatura netedă îndeosebi utilizînd un extract slab purificat din plasma seminală. În 1947 școala suedeză condusă de Sune Bergstrom, cel mai vîrstnic dintre cei trei laureați cu premiul Nobel pentru medicină în 1982, a reluat studiul sistematic al prostaglandinei din plasma seminală ajungînd după 10 ani de cercetări să arate că nu este vorba de o singură prostaglandină ci de cel puțin două, separînd inițial și caracterizînd chimic PGE_1 din plasma seminală și 1959 arătînd existența și a PGE_2 (15). Apoi descoperirile s-au succedat tot mai rapid. În 1963 se caracterizase destul de bine activitatea tuturor celor trei prostaglandine E cunoscute (E_1, E_2, și E_3) (16).

Începînd din 1965 s-a sugerat și apoi s-a demonstrat că din acizii grași polinesaturați cu douăzeci de atomi de carbon monocarboxilici nu rezultă direct prostaglandinele ci se trece printr-o etapă foarte importantă numită endoperoxizi intermediari (27, 112).

Primul endoperoxid caracterizat biochimic și farmacologic de Samuelsson a fost PGH_2 (27). La doi ani după aceasta a fost izolat și s-a identificat structura altui endoperoxid intermediar PGG_2. Endoperoxizii intermediari sînt un punct nodal în calea obținerii de lipide biologice active pe calea ciclooxigenazei.

Din ei iau naştere tromboxanii, prostaglandinele zise „primare", prostaciclina şi acidul hidroxi-heptadecatrienic (HHT).

Ciclooxigenaza, enzima ce transformă acizii graşi arahidonic, linoleic şi linolinic în endoperoxizi intermediari a fost identificată în toate ţesuturile organele cu excepţia globulelor roşii (130).

Mecanismele biochimice care duc la sinteza acestor lipide biologic active au fost descifrate în toată intimitatea lor abia în jurul anului 1978 (273).

S-a dovedit că toate aceste grupe de substanţe au foarte multe acţiuni biologice. Toate sînt active asupra musculaturii netede. Despre endoperoxizii intermediari care mult timp s-a crezut că sînt doar nişte etape de sinteză fără valoare biologică s-a dovedit că sînt foarte puternic contracturanţi ai unor musculaturi netede (223), joacă un rol important în desfăşurarea procesului inflamator (225) şi în agregarea plachetară.

Pe calea lipooxigenazei (de fapt lipooxigenazelor deoarece sînt mai multe izoenzime) iau naştere din aceiaşi acizi polinesaturaţi, neonocarboxilici cu douăzeci de atomi de carbon leucotrienele (notate LTA_4, LTB_4, LTC_4, LTD_4 şi LTE_4). Transformarea acizilor precursori în leucotriene nu este directă ci se face prin două etape intermediare şi anume obţinerea iniţial a trei acizi hidroperoxiei cosatetraenoici (12-HPETE, 11-HPETE şi 5-HPETE) care apoi se transformă în acizii 12-HETE (12-hidroxieicos tetraenoici), 11-HETE şi 5-HETE. Sinteza acestor factori lipidici şi structura lor este prezentată în fig. Nr. 6.

Enzima care joacă un rol esenţial în eliberarea de acizi graşi precursori din fosfolipide este fosfolipaza A_2. Celulele nu au depozite sau stocuri din aceste lipide biologic active şi nici din acizii graşi precursori.

Sistemul lipidelor biologic active joacă un rol modulator important în toate sistemele şi ţesăturile organismului, inclusiv la nivelul musculaturii netede. Lipide biologic active din acest sistem s-au descoperit în corali şi insecte, în toate animalele inferioare. Enzime implicate în metabolismul prostaglandinic s-au găsit în bacterii. Astfel se poate afirma că lipidele biologic active sînt apărute filogenetic foarte devreme, iar datele actuale confirmă ideea că ele joacă un rol modulator în răspunsul organismului în ansamblu şi a fiecărei celule în parte la diverşi factori de mediu.

Considerăm că rolul principal al acestor lipide este acela de a modula răspunsul celular la diverşi agenţi şi îndeosebi la diverse molecule informaţionale ce ajung la nivelul celulei.

Prostaglandinele şi tromboxanii, rapid inactivaţi în circulaţia generală, joacă preponderent roluri de hormoni locali. Prostaciclina (PGI_2) mult mai greu inactivată pe calea lipooxigenazei joacă atît roluri de hormoni locali cît şi generali.

Vom prezenta succint unele implicaţii ale acestor lipide la nivelul musculaturii netede.

A) MUSCULATURA NETEDĂ VASCULARĂ

Efectele la nivel vascular ale prostaglandinelor au fost printre primele observate. Încă în 1935 von Euler arată că un extract din plasma seminală conţinînd preponderent PGE_1 şi PGE_2 creşte presiunea venoasă portală (204).

Scanned with OKEN Scanner

Desigur însă că efectele la nivel arterial au fost mai mult studiate. În general prostaglandinele din grupele E și A au o acțiune vazodilatatoare, PGF_2 alfa este vazoconstrictoare la fel ca și PGB_1 și PGB_2, iar endoperoxizii intermediari și tromboxanii sînt vazoconstrictori.

Efectul vazopresor al extractului de plasmă seminală (conținînd prostaglandine E în proporție de peste 90%) a fost observat în 1935—1936 de Goldblat și von Euler. După izolarea în 1959 a PGE_1 în stare pură, Bergstrom și colaboratorii (14) au verificat și pentru PGE_2, iar în 1966 și pentru „medulina lui Lee" care de fapt este PGA_2 sau un amestec de PGA_2 și PGE_2 (iar după unii este PGE_2 ce se transformă în PGA_2).

Sistemului lipidelor biologic active i se acordă azi un rol important în menținerea homeostaziei circulatorii. Numeroase date atestă implicațiile complexe ce le au acești autacoizi la nivel vascular.

În 1968—1969 Lee (166) a arătat că perfuzii intraarteriale cu PGF_2 alfa 0,1—1 μg/Kg/min produc o creștere a rezistenței vasculare periferice și scad fluxul sanguin în patul vascular mezenteric. Din contra PGE_2 (2 μg/min intraarterial) determină creșterea fluxului sanguin splenic și scade rezistența vasculară în această regiune a organismului (61, 52). Această prostaglandină antagonizează vazoconstricția dată de angio tensină II și noradrenalină.

Efectele vazodepresoare arteriale puternice ale PGE, PGE_2 și PGA_1 și A_2 au fost testate la numeroase specii de animale. Astfel Carlson și colab. (40) au demonstrat la om, Higgins și colab. (127), Carlson și Oro (41) la cîine, Horton și Main (136) la pisică și exemplele pot continua.

Efectul PGE_1, PGE_2 și PGA_1 asupra diametrului arteriolar din mușchiul cremasterian la șobolan este arătat în tabelul Nr. 25 (după Messina și colab.) (192). Alfa — și beta — blocanții adrenergici nu influențează acțiunea vasculară a prostaglandinelor (206).

De asemenea, antihistaminicele H_1 și antropina nu modifică acțiunea acestor autacoizi lipidici. Prostaglandinele E și prostaciclina au un rol determinant în reglarea fluxului sanguin la nivelul uterului gravid. Creșterea de 3—4 ori a fluxului sanguin uterin către sfîrșitul sarcinii în comparație cu uterul negravid se produce mai ales datorită acțiunii vazodilatatoare a prostaciclinei și prostaglandinelor E (182, 305). Reducerea reactivității vaselor uterine la stimularea noradrenalinică se datorește tot lipidelor de tip prostaglandinic (82, 164).

Efectul vazodilatator uterin dat de unele substanțe cum este bradikinina este în mare măsură mediat de eliberarea de prostaglandine deoarece un inhibitor de ciclooxigenază cum este indometacinul îl abolește în mare măsură (242, 303).

McGiff și Itskovitz (191) arată în 1973 că prevenirea creșterii tensionale în sarcină și contrabalansarea acțiunii vazoconstrictoare a angiotensinei II și a altor factori avînd drept rezultat antagonizarea tendințelor spre HTA și menținerea unui optim circulator uterin se face de către prostaglandinele E, iar ulterior, după 1977 s-a dovedit că PGI_2 joacă un rol important în această direcție.

Studiind efectele vazoconstrictoare ale PGF_2 alfa Koss și colab. (160) arată că efectul sistemic maxim se obține la doze de 10.15 μg/Kg (intravenos).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL NR. 25

EFECTUL VAZODILATATOR AL UNOR PROSTAGLANDINE ASUPRA ARTERIOLELOR DIN MUȘCHIUL EREMASTERIAN DE ȘOBOLAN (după Messina și colab.) (192)

Prostaglandine	Doza (μg)	Creșterea diametrului arteriolar (μm)	Procentul creșterii diametrului
PGE_1	0,0001	2,6 ± 0,5	11,9
	0,001	5,4 ± 0,7	24,7
	0,01	7,5 ± 1	34,3
	0,1	11,3 ± 1,2	51,6
	1	12,5 ± 1,6	57,1
	10	13 ± 1,4	59,4
PGE_2	0,001	1,5 ± 0,5	7,7
	0,01	2,6 ± 0,7	13,4
	0,1	4,1 ± 0,5	21,1
	1	6,8 ± 0,9	35,1
	10	9,5 ± 1	49
PGA_1	0,1	2,6 ± 2,6 ± 0,4	12,7
	1	4,3 ± 0,4	21
	10	8,7 ± 1,1	42,4

Scăderea maximă a fluxului sanguin aortic se obține la 30 secunde după administrare.

În 1972 s-a identificat o substanță ce blochează acțiunile PGE_1 pe musculatura netedă fără a influența aproape de loc pe cele ale PGF_2 alfa. Este vorba de polifloretin fosfat (PPP) a cărui efect a fost demonstrat la mai multe specii de Villanueva și colab. (317) și Mathe și colab. (187).

Hedquist (121) și Wennmalm (323) au arătat că eliberarea de noradrenalină din terminalele nervoase simpatice produsă de impulsurile nervoase simpatice este deprimată de către prostaglandinele E.

Downing și colab. (68) au constatat că un inhibitor al sintezei de prostaglandine cum este acidul 5, 8, 11, 14 eicosatetraenoic crește eliberarea de noradrenalină la stimularea nervoasă simpatică. Stjärne (292) observă că acest fenomen nu se întîlnește numai pe organ izolat ci și pe organismul întreg.

În ceea ce privește efectul vazoconstrictor al unor prostaglandine cum sînt PGB_1 și PGB_2 se pare că el implică și o oarecare participare noradrenalinică pe lîngă acțiunea musculotropă directă.

Greenberg și colab. (104) arată că perfuzia intraarterială cu PGB_1 (200—3 000 ng/Kg/min) și PGB_2 (50—800 ng/kg/min) produce o vazoconstricție care este diminuată dacă s-a produs o depleție a granulelor de mediator din terminațiile nervoase simpatice cu rezerpină. Atropina (300 μg/Kg) și decametoniu 2 mg/Kg nu afectează vazoconstricția dată de PGB_1 și PGB_2.

Tetradoxina diminuă constricția dată de aceste prostaglandine ceea ce înseamnă că transportul activ de natriu joacă un rol în mecanismul acestei contracții. S-a mai emis și ideea că eliberarea de noradrenalină din termina-

țiile nervoase simpatice de către PGB_1 și PGB_2 este dependentă de producerea unei depolarizări a membranei terminației nervoase simpatice și această depolarizare este afectată de tetradotoxină.

Brody și Kadowitz (27) susțin că într-o oarecare proporție și vazoconstricția dată de PGF_2 alfa ar fi diminuată de ablația simpaticului.

S-a arătat că PGE_1, PGE_2 determină vazodilatație coronariană și cresc fluxul sanguin coronarian. Alți autori au confirmat acest fenomen arătînd că sînt necesare doze de ordinul 1—10 μg administrate intravascular (19, 324). Doza de 3 μg administrată în atriu stîng la cîine crește fluxul sanguin coronarian.

PGA_1 produce o scădere importantă a rezistenței coronariene (126).

Spre deosebire de alte paturi vasculare, coronarele sînt mai puțin contractate de PGF_2 alfa care rămîne practic fără efect la acest nivel (22). Conformația spațială a diverselor prostaglandine joacă un rol mare în acțiunile lor fiziologice și farmacologice. Astfel între PGF_2 alfa și PGF_2 beta între care deosebirile nu constau decît în poziția spațială a unei grupări hidroxil (fig. Nr. 9) au mari deosebiri în ceea ce privește acțiunile lor. Baum și colab. (7) au arătat că pe cînd PGF_2 alfa este vazoconstrictoare, injectarea intrafemurală de PGF_2 beta reduce rezistența vasculară periferică și PGF_2 alfa este puternic bronhoconstrictoare PGF_2 beta este bronhodilatatoare. La un moment dat se spera chiar ca PGF_2 beta se va utiliza ca bronhodilatatoare în clinica astmului bronșic, ceea ce deocamdată nu s-a făcut decît experimental.

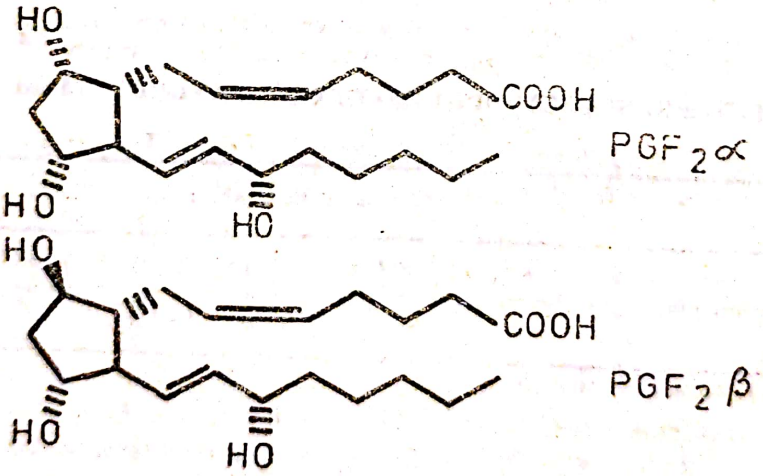


Fig. 9 — Deosebiri de conformație spațială între moleculele unor prostaglandine (PGF_2 alfa și PGF_2 beta), (după Baum și colab.)

PGE_2 și PGI_2 sînt principalii factori vazodilatatori ce mențin deschis canalul arterial (240, 46, 49, 142). Inhibitori ai sintezei prostaglandinice cum este indometacinul sau glucocorticoizii (care inhibă fosfolipaza A_2) determină o închidere prematură a acestui canal interferînd sinteza lipidelor biologic active vazodilatatoare. Acest fapt are și aplicații terapeutice dovedindu-se clinic posibilitatea de a închide canalul arterial persistent la copil cu ajutorul

unei doze de 5—10 mg indometacin administrat intravascular pe cateter, fără intervenţie chirurgicală. Pe de altă parte perfuzarea de prostaciclină a menţinut canalul arterial deschis la copii care avînd malformaţii cardiace cereau o persistenţă a acestui canal pînă la intervenţia chirurgicală. Hawarth şi Silove (120) au practicat menţinerea deschisă a canalului arterial prin perfuzii cu prostaglandina E_2 la copii cu atrezie pulmonară. Tratamentul cu PGE_2 s-a făcut într-un caz cu 125 μg/oră timp de 6 zile şi apoi cu o frecvenţă tot mai scăzută de administrare timp de 126 de zile. Se oferă pentru unii dintre aceşti copii răgaz pentru o şansă chirurgicală. Deosebirea ce există între efectul (la om) relaxant al arterei pulmonare al PGE_1 şi cel constrictor al PGE_2 pare a fi în aceste situaţii important pentru alegerea prostaglandinei ce va fi perfuzate. Perfuziile îndelungate cu prostaglandine produc o reducere a diametrului arterial intraacinar ceea ce pune probleme în legătură cu tratamentele perfuzante cronice cu astfel de substanţe (119, 118).

Implicaţiile fiziologice ale prostaglandinelor ca hormoni circulanţi sînt multiple. În plasma sanguină există o enzimă numită 9-ceto prostaglandin reductaza care transformă PGE_2 în $PGF_{2\alpha}$. Aceasta înseamnă că un factor vazodilatator poate fi transformat într-unul vazoconstrictor. Activitatea acestei enzime este mai mare la nivel fetal (la sfîrşitul sarcinii şi după naştere decît la adult) şi ar putea avea drept semnificaţie fiziologică o necesitate de a reduce cantitatea de material vazodilatator (PGE_1, PGE_2 şi PGI_2) menţin o presiune scăzută sanguină în viaţa intrauterină, creştere presională necesară după naştere (tabel Nr. 26) (după Bolla şi colab.) (24).

TABELUL NR. 26

ACTIVITATEA 9-CETOPROSTAGLANDIN-REDUCTAZEI SANGUINE (după Bolla şi colab.) (24)

	Viteza de reacţie exprimată în μg PGF_2 alfa format/ml singe/min
Fetus de oaie	0,870 ± 0,150
Animal adult	0,457 ± 0,208

După demonstrarea acţiunii vazoconstrictoare a PGF_2 alfa şi PGF_2 beta (efect maximal la 2—6 μg/kg/min) asupra vaselor mezenterice s-a pus problema utilizării acestor agenţi ca factori terapeutici în unele hemoragii digestive. Acest lucru se bazează şi pe observaţia că fluxul sanguin prin mezenterica superioară scade cu 80% la doze mari perfuzate de PGF_2 alfa. Se pare că această prostaglandină (şi mai ales derivaţii sintetici greu metabolizabili) ar putea fi un tratament în hemoragiile digestive nechirurgicale. Endoperoxizii intermediari ca şi analogii lor sintetici au o puternică acţiune de contracţie la nivelul circulaţiei generale şi la nivel coronarian (fig. nr. 10 după Morita şi colab.) (201). La aceasta se adaugă un puternic efect proagregant plachetar. Cei doi factori (vazoconstricţia coronariană şi hiperagregarea plachetară implică endoperoxizii intermediari alături de tromboxanul A_2 în patogenia anginei pectorale.

Scanned with OKEN Scanner

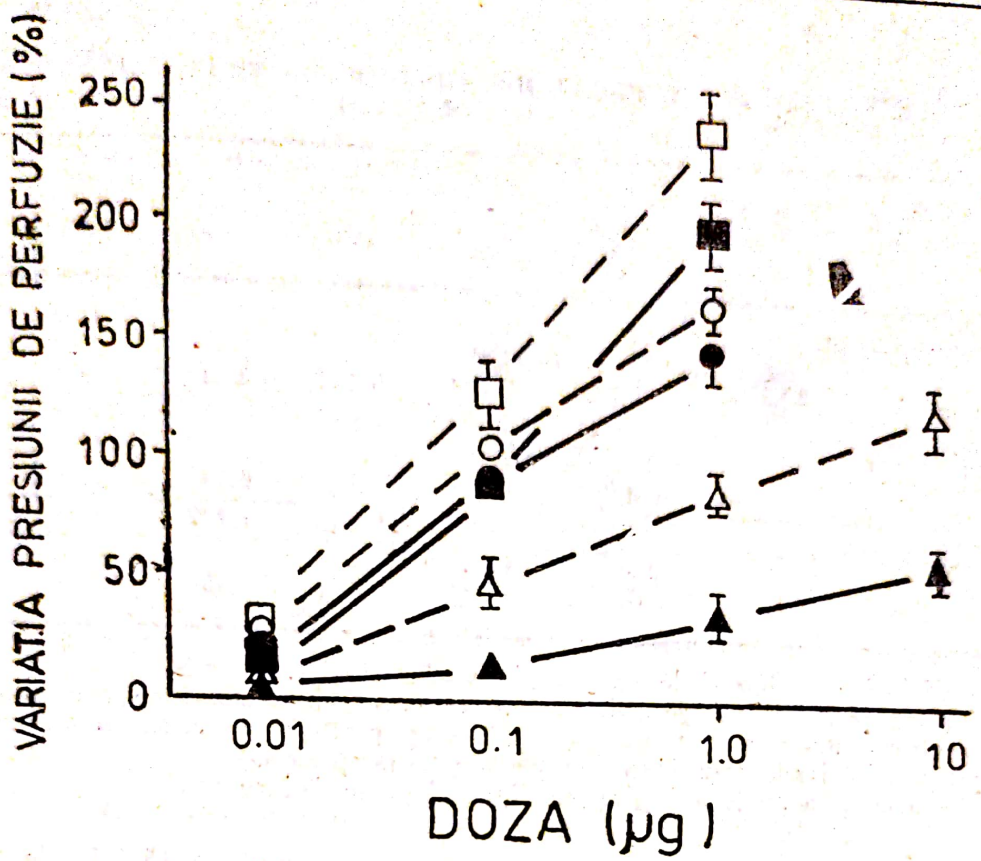


Fig. 10 — Acţiunea endoperoxizilor intermediari şi a analogilor lor sintetici asupra circulaţiei coronariene (după Moriţa şi colab.)

Enzima ce transformă endoperoxizii în tromboxanul A_2 a fost localizată pentru prima dată în 1976 la nivel plachetar de Moncada şi colab. (198) şi Needeman şi colab. (224).

După aceea această enzimă a fost identificată la nivelul a numeroase ţesuturi şi organe. Dintre organitele celulare cel mai bine echipat cu tromboxansintaza este microzomul.

Tromboxanul A_2 este probabil cel mai puternic vazoconstrictor cunoscut. Efectul său constrictor puternic a fost dovedit pe numeroase tipuri de vase porcine şi bovine (300), la nivelul aortei (198), la nivelul vaselor cerebrale (62), asupra canalului arterial (48), la nivelul arterelor ombilicale umane (313) etc.

Viaţa medie plasmatică a T_2 x A_2 este scurtă şi el se transformă rapid în T_2 x B_2 substanţă mai puţin activă dar mult mai persistentă. De altfel marea majoritate a dozărilor de tromboxani şi evaluările concentraţiilor acestora în diverse ţesuturi şi organe se fac sub forma de T_2 x B_2.

După ce s-a identificat posibilitatea ca PGH_2 să se transforme atît în prostaglandine cît şi în tromboxani prostaciclina sau HHT s-a pus problema în ce proporţie se produce transformarea în fiecare dintre aceste lipide. Prezentăm această repartizare a biosintezei de lipide biologic active în splină (tabel Nr. 27) (după Hidaka şi colab.) (131).

TABELUL NR. 27

TRANSFORMAREA PGH_2 ÎN DIVERSE LIPIDE BIOLOGIC ACTIVE ÎN SPLINĂ (după Hidaka şi colab.) (131)

Sursa de enzime	Inhibitori*	Conversia PGH_2 în alte lipide biologic active					
		6-cet PGF_1 alfa	PGF_2 alfa	TxB_2	PGE_2	PGD_2	HHT
Homogenat (0,1 g ţesut)	(20 n moli PGH_2 incubat)						
Condiţii normale	—	0,295	0,844	5,134	2,439	2,649	7,785
Condiţii normale	+	0,244	1,069	0,687	3,713	3,686	9,064
Microzomi	10 n moli PGH_2 incubat						
Condiţii normale	—	0,091	0,636	3,22	0,54	0,86	3,669
Condiţii normale	+	0,121	0,806	0,181	1,432	1,055	1,394
Citosol	10 n moli PGH_2 incubat						
Condiţii normale	—	0,414	1,234	0,464	2,399	1,519	1,612

* Ca inhibitor al sintezei de tromboxani s-a utilizat imidazol 5 mM.
** Sinteza de lipide biologic active a fost exprimată în n moli/min/greutatea proteinei (în cazul homogenatului a fost de $21,1 \pm 12,7$ mg proteină, în cazul microzomilor de $1,6 \pm 0,3$ mg proteină iar în cazul citosolului de $3,8 \pm 1,3$ mg proteină).
*** Prin condiţii normale se înţeleg condiţiile obişnuite de incubare.

Se observă că sinteza de tromboxani este preponderentă faţă de sinteza de prostaglandine la nivel microzomal, aproximativ egală cu sinteza tuturor prostaglandinelor derivate din PGH_2 la nivelul homogenatului integral dar considerabil mai redusă la nivelul citosolului. Se mai poate constata că prin inhibarea cu nidazol atromboxansintetazei se produce o creştere a sintezei prostaglandinice dar mai ales a sintezei de HHT. Departe de a fi neglijabil acidul 12- hidroxi 5, 8, 10 heptadecatrienoic (HHT) constituie ca o treime din totalul greutăţii compuşilor de conversie a PGH_2 şi rolul său biologic nu trebuie subestimat. Faptul că sub acţiunea imidazolului, inhibitor specific de tromboxansinteză, transformarea PGH_2 în celelalte nu creşte uniform, pune problema interacţiunilor ce pot exista intre diversele lipide ce derivă din acest endoperoxid intermediar.

Vasele pulmonare au un comportament deosebit de a altor vase faţă de acţiunea prostaglandinică. În 1967 Maxwell (66) şi apoi alţi autori (97) au arătat că PGE_1 şi PGE_2, substanţe vazodilatatoare în circulaţia sistemică, măresc presiunea în arterele pulmonare. Nakano şi Kessinger (205) susţin însă că PGE_1 ar avea un efect vazodilatator pe arterele pulmonare. Alţi autori pe variate modele experimentale arată însă că arterele pulmonare (4) sînt contractate de prostaglandinele E şi mai ales de PGE_2. Date mai noi susţin şi faptul că la concentraţii sub 10^{-7}M o serie de prostaglandine cum sînt PGA_1, PGA_2, PGB_1, PGD_2, PGE_1, PGE_2 şi PGF_1 alfa nu influenţează sensibil contractilitatea arterelor pulmonare (3). La doze de circa 10^{-6}M PGF_2 alfa contractă arterele pulmonare dar nu prea puternic.

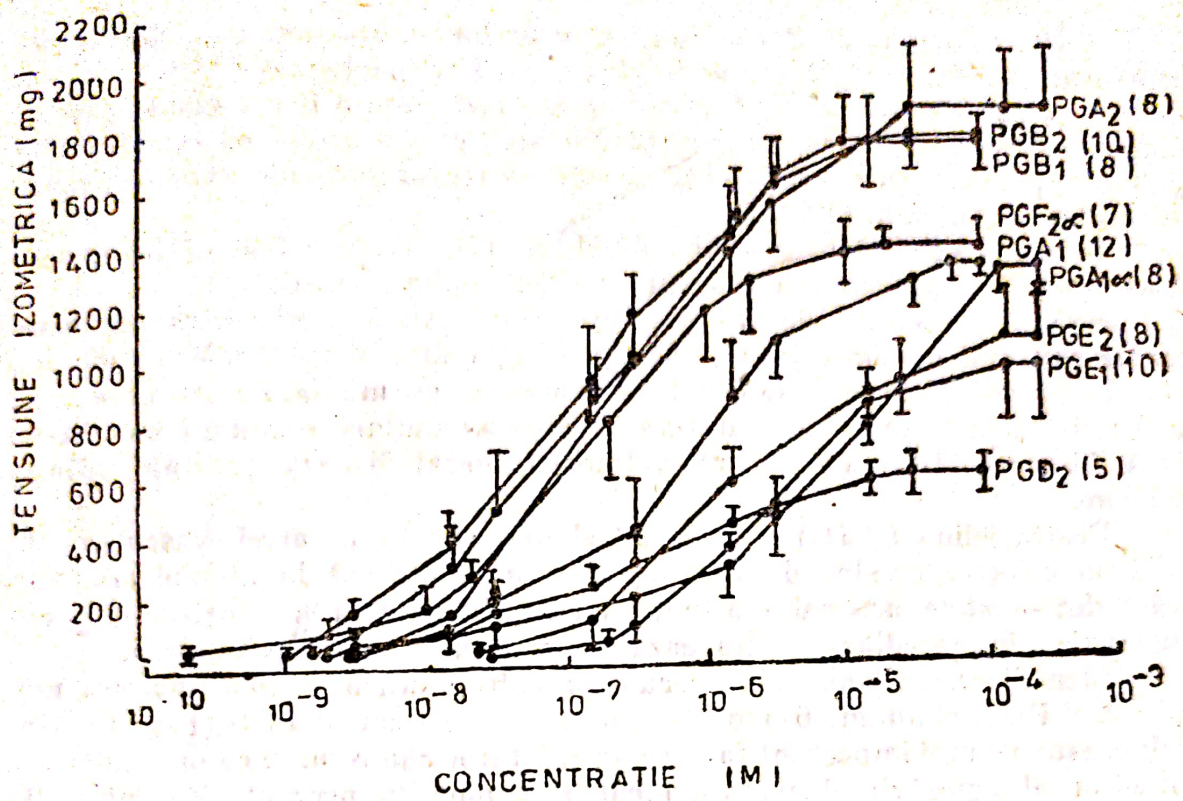


Fig. 11 — Acțiunea unor prostaglandine pe venele pulmonare (după Altura și Chand)

Acțiunea unor prostaglandine asupra arterelor pulmonare este arătată în tabelul nr. 28 (după Altura și Chand) (3).

În schimb venele pulmonare se contractă practic la toate prostaglandinele. $PGB_2 > PGB_1 > PGD_2 > PGF_2$ alfa $> PGA_2 \gg PGA_1 > PGF_1$ alfa $> PGE_2 > PGE_1$ (figura nr. 11 după Altura și Chand) (3).

TABELUL NR. 28

EFECTUL COMPARATIV AL UNOR PROSTAGLANDINE ASUPRA ARTERELOR PULMONARE DE CÎINE (DUPĂ ALTURA ȘI CHAND) (3)

Prostaglandina	Prag de concentrație pentru producerea efectului contractil (M)	Tensiunea contracțiilor maxime (mg)
PGA_1	inactiv*	0
PGA_2	inactiv*	0
PGB_1	$3{,}2 \pm 0{,}8 \times 10^{-6}$	75 ± 30
PGB_2	$2{,}1 \pm 1{,}4 \times 10^{-7}$	600 ± 100
PGD_2	inactiv	0
PGE_1	$2{,}3 \pm 0{,}7 \times 10^{-7}$	-50 ± -25
PGE_2	$1{,}8 \pm 1{,}1 \times 10^{-6}$	250 ± 100
PGF_1 alfa	inactiv	0
PGF_2 alfa	$0{,}8 \pm 0{,}7 \times 10^{-6}$	150 ± 139

* Inactiv semnifică neobținerea contracției la concentrații de pînă la 5×10^{-5} M

Acțiunea PGA_1 și PGA_2 asupra arterelor pulmonare este destul de controversată. Se pare că ele ar induce ca și PGF_1 relaxare (147).

În ceea ce privește prostaglandina D_2 care pare a fi principala prostaglandină ce se produce în pulmon (232), după ce s-a crezut că este inactivă pe vasele pulmonare, s-a constatat că este un factor puternic vazoconstrictor al venelor din plămîni (105).

Scăderea concentrației ionilor de Mg^{++} din mediu reduce acțiunea contractantă a prostaglandinelor asupra vaselor pulmonare (2).

Există și diferențe de la specie la specie. Astfel venele intrapulmonare canine sînt mai sensibile la acțiunea prostaglandinică decît cele de șobolan (43). Pe animalul viu se pune însă întotdeauna problema dacă efectul observat pe vasele intra-pulmonare se datorește prostaglandinei sau unui metabolit, dată fiind rapiditatea cu care pulmonul metabolizează prostaglandinele primare.

Prostaciclina (PGI_2) a fost inițial descoperită la nivel vascular. În 1976 un colectiv condus de Bunting (39) a identificat la nivelul microzomilor din peretele arterial existența unei substanțe ce ia naștere din endoperoxizii intermediari și relaxează musculatura netedă vasculară.

Identificarea structurală precum și individualizarea principalului metabolit al PGI_2 și anume 6-oxo-PGF_1 alfa s-au realizat în 1976 (143). Prostaciclina este cel mai important factor vazodilatator cunoscut și cel mai puternic inhibitor al agregării plachetare identificat pînă în prezent. Ea inhibă (la concentrații egale de 30—40 ori mai puternic agregarea plachetară decît PGE_1 și de circa 1 000 ori mai mult decît adenozina).

La nivelul vascular prostaciclina este cel mai important produs de conversie al acidului arahidonic (270). Pentru a produce hipotensiune sistemică la cîine sînt suficiente (în perfuzie intravenoasă) 50—100 ng PGI_2/min/Kg. PGI_2 este în această direcție de circa 100 ori mai activă decît 6-oxo-PGF_1 alfa (5).

PGI_2 reduce rezistența vasculară renală provocînd și o eliminare masivă de sodiu și clor (23).

Circulația fetală caracterizată prin debit mare la presiune redusă este dependentă de sinteza de prostaciclină în vasele fetale (30, 259).

Producerea de prostaciclină vasculară (raportată la greutatea vaselor) este cu mult mai mare la fetus decît la adult.

Prostaciclina produce o stimulare a eliberării de renină renală (326) și pe această bază este explicată hiperuremia fetală și a noului născut (188, 259). Prostaciclina produce o stimulare a adenilatciclazei și o creștere a concentrației AMP-ului ciclic relativ proporțională cu concentrația de PGI_2. Miller și colab. (193) consideră că acesta este principalul mecanism prin care se produce efectul vazodilatator al prostaciclinei. Stimularea sintezei de AMP-ciclic se face preponderent în primele 2 minute după administrarea PGI_2 (fig. Nr. 12 după Miller și colab.) (193), iar intensitatea maximă a acestei creșteri pare a se produce la nivel coronarian (tabel Nr. 29 după Miller și colab.).

Nici PGI_2 și nici prostaglandinele E nu modifică concentrația GMP-ului ciclic din peretele arterial. În ceea ce privește acțiunea pe coronare, efectul vazodilatator al PGI_2 este de circa 10 ori mai intens decît al PGE_1.

Scanned with OKEN Scanner

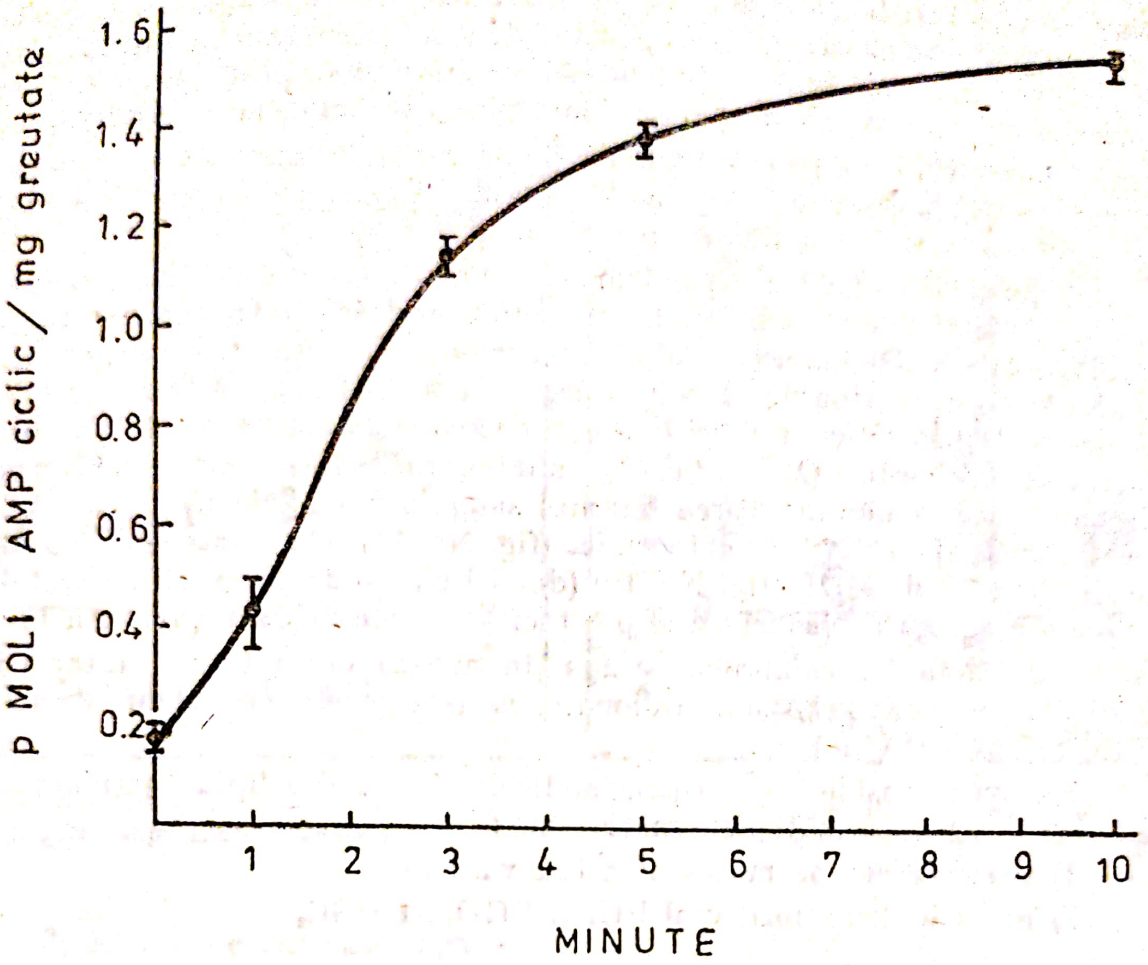


Fig. 12 — Stimularea sintezei de AMP-ciclic de către PGI_2 (după Miller și colab.)

Spre deosebire de prostaglandine, PGI_2 are un efect puternic relaxant al vaselor pulmonare (6, 88, 138). PGI_2 reduce vazoconstricția produsă prin stimulare nervoasă simpatică (122).

Rolul prostaglandinelor E și prostaciclinei în menținerea unui regim presional normal în circulația sistemică este dovedit și de faptul că indometa-

TABELUL NR. 29

STIMULAREA SINTEZEI DE AMP-CICLICE DE CĂTRE PGI_2 ÎN DIVERSE TIPURI DE ARTERE CANINE (DUPĂ MILLER ȘI COLAB.) (193)

Concentrația PGI_2	Sinteza de AMP-ciclic (p Moli/mg greutate vas)		
	Femurală	Carotidă	Coronară
Control	1,23 ± 0,22	1,11 ± 0,32	1,25 ± 0,42
28 μM PGI_2	3,01 ± 0,62	4,26 ± 0,40	4,83 ± 1,64
2,8 μM PGI_2	3,03 ± 0,69	nedeterminat	nedeterminat
0,92 μM PGI_2	2,36 ± 0,37	nedeterminat	nedeterminat

cinul creşte rezistenţa vasculară la animalele de experienţă (75). Diferite hipotensiuni zise constituţionale par a fi date între altele de o hiperproducţie de PGI şi sînt anihilate de indometacin, punîndu-se problema unor efecte benefice ale acestui inhibitor de ciclooxigenază în sindromul Shy-Drager.

Efectul PGI_2 de relaxare a sfincterelor pre şi postcapilare prec um şi cel de reducere a eliberării de catepsină D (şi probabil şi a altor enzime lizozomale) face util acest antacoid lipidic în tratamentul şocului.

Lefer şi colab. (169, 17 0) audem onstrat că PGI_2 reduce eliberarea de enzime lizozomale. S-a dovedit că prostaciclina creşte durata supravieţuirii în şocul traumatic (99). Lefer şi colab. (172) provocînd şoc endotoxic experimental la pisică cu endotoxina de E. coli (5 mg/Kg i.v.) observă creşterea activităţii catepsinei D plasmatice de 6 ori în 2 ore, de asemenea creşte nivelul factorului depresant miocardic (MDF). PGI_2 administrată intravenos 0,75 n moli/Kg/min. duce la îmbunătăţirea fluxului sanguin splanhnic (fig. Nr. 13) şi previne creşterea activităţii catepsinice (fig. Nr. 14). De asemenea se reduce mult eliberarea de MDF (fig. Nr. 15) (după Lefer şi colab.) (172). Efectul de reducere a agregării plachetare al prostaciclinei este de asemenea util în şoc.

Implicarea dezechilibrelor ce apar în sinteza sau acţiunea antacoizilor lipidici în patogenia HTA şi a cardiopatiei ischemice este o problemă de actualitate intens cercetată.

Hornych consideră că prostaglandinele şi celelalte lipide acţionează în sens reglator prin următoarele mecanisme :

1) Efect direct pe muşchiul neted vascular

2) Efect inotrop pozitiv al PGE_2, PGD_2 şi PGC_2

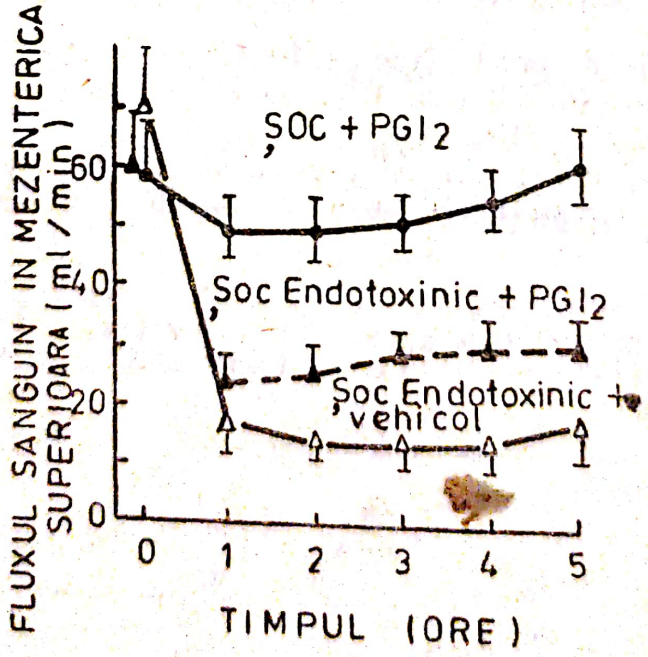


Fig. 13 — Acţiunea PGI_2 asupra fluxului sanguin splanhnic

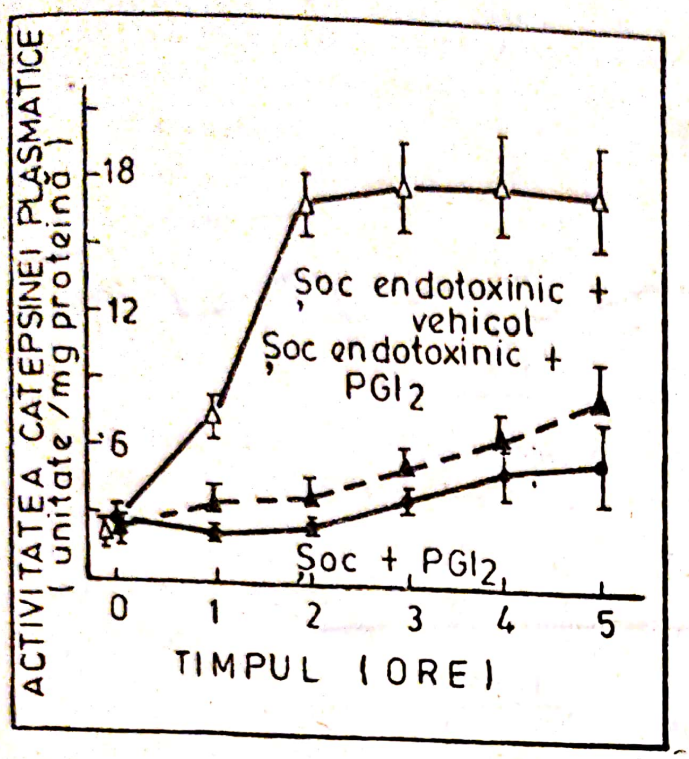


Fig. 14 — Acţiunea PGI_2 asupra activităţii catepsinice (după Lefer şi colab.)

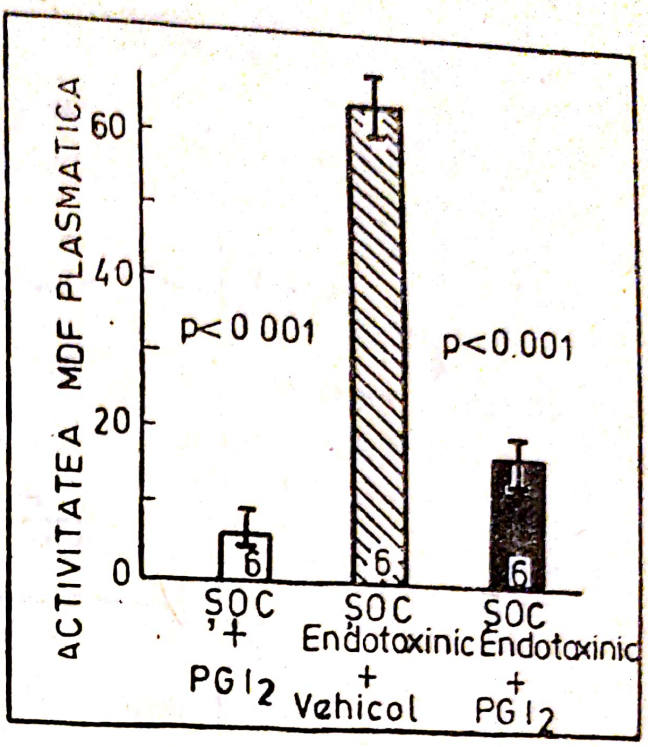


Fig. 15 — Acţiunea PGI_2 de reducere a eliberării de MDF (factor depresant miocardic) (după Lefer şi colab.)

3) Efecte pe sistemul nervos
   a) pe SNC
   b) asupra sistemului nervos simpatic
4) Interacţiuni cu alţi hormoni vazoactivi
5) Efecte la nivel renal
   — hemodinamice
   — diuretice şi natriuretice.

La acestea noi am adăuga un rol important în ceea ce priveşte deplasarea ionului Ca^{++}.

Moncada şi colab. (197) consideră prostaciclina un important hormon circulant vazodilatator.

În favoarea ideii că prostaglandinele E şi F nu joacă rol de hormoni circulanţi ci acţionează local par a fi şi datele obţinute prin dozarea PGE_2 şi PGF_2 alfa în sînge şi urină unde nu se constată deosebiri importante în concentraţiile acestor prostaglandine între hipertensivi şi normali.

McGiff şi colab. (190) au arătat încă din 1970 că angiotensina II stimulează secreţia de PGE_2 şi PGF_2 alfa (dar mult mai mult pe cea de PGE_2).

Creşterea natriurezei în HTA renovasculară este pusă tocmai pe seama acestei hiperproduceri de PGE_2 şi PGI_2.

Demers şi Gabbe (66) arată că în hipertensiunea de la femeile preeclamptice se produce o scădere a sintezei de PGE_2 şi o creştere a sintezei de PGF_2 alfa la nivel placentar. Valenzuella şi colab. (314) emit ipoteza că acest dezechilibru s-ar datora unei inactivări mai reduse a PGF_2alfa la nivel pulmonar.

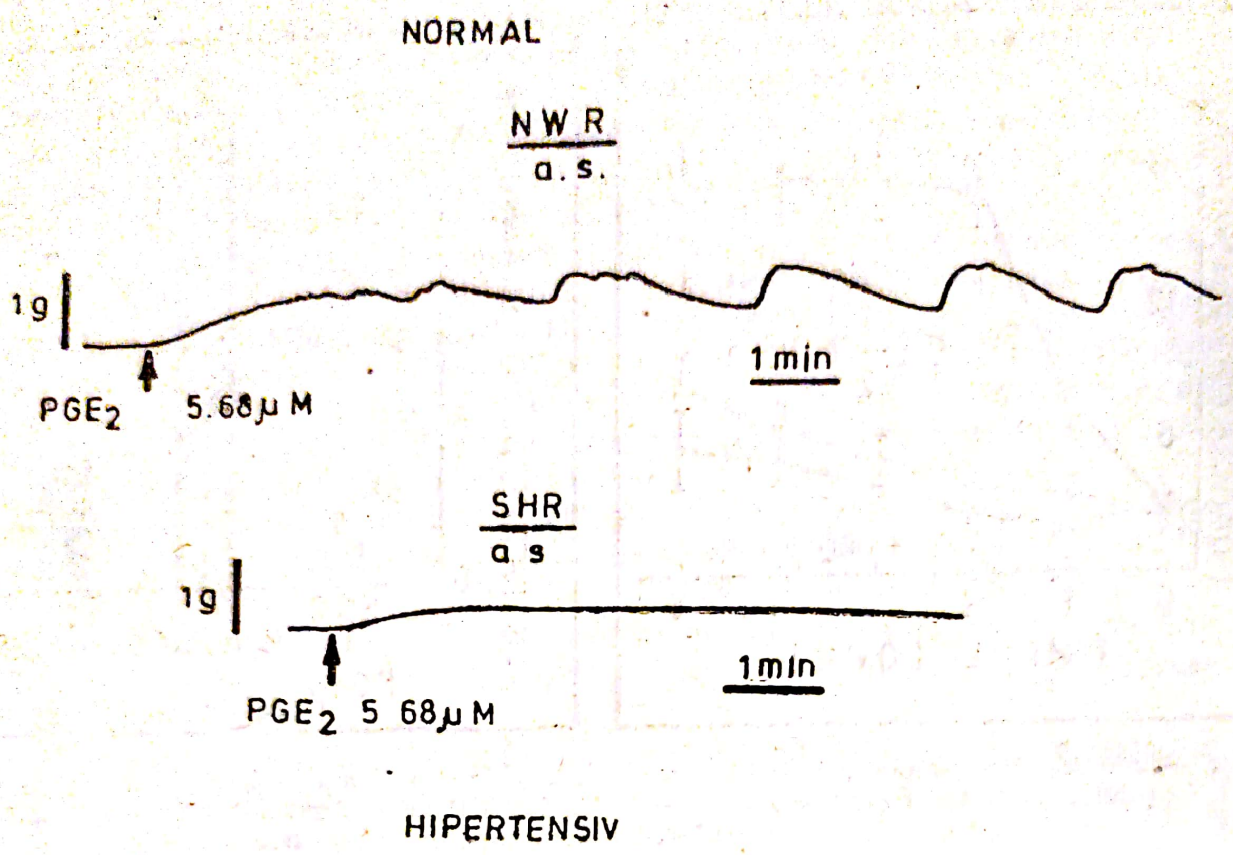


Fig. 16 — Răspunsul aortei la administrarea de prostaglandine la şobolani normali şi hipertensivi (după Levy)

Alţi autori susţin că scăderea sintezei placentare de PGI_2 are rolul esenţial în apariţia eclampsiei.

În contrast cu TxA_2, prostaciclina măreşte sechestrarea Ca^{++} la locurile sale de stocare intracelulară. Pe această bază explică unii autori efectul ei puternic vazodilatator şi antihipertensiv (154). Datele lui Levy tind să arate şi un alt aspect al modificărilor ce se produc în HTA. Răspunsul aortei la administrarea de prostaglandine este mai redus la şobolanii hipertensivi faţă de animalele normale (fig. Nr. 16 după Levy) (173). Punctul acesta de vedere nu este confirmat de alţi autori. Unii autori susţin că din contra la animalele hipertensive scăderea tensională este mai mare atunci cînd se administrează PGE_2 decît la animalele normale. Hornych şi colab. (134), dozînd în vena renală o serie de prostaglandine la subiecţi normali şi la bolnavi hipertensivi cu atrofie renală unilaterală, găsesc o creştere a PGA_2 şi PGE_2 la bolnavii cu HTA de cauză sus menţionată şi trag concluzia că deficitul prostaglandinic nu poate fi incriminat în patogenia acestei HTA. Datele acestor autori le prezentăm în tabelul Nr. 30 (după Hornych şi colab.) (134).

Noi considerăm că sporirea sintezei de prostaglandine vazodilatatoare constituie un răspuns al organismului în încercarea de a restabili homeostazia, ceea ce confirmă ideea că sinteza de lipide biologic active joacă un rol reglator încercînd să diminue efectul factorilor perturbatori de orice natură ar fi ei.

TABELUL NR. 30

CONCENTRAȚIILE PLASMATICE ALE UNOR PROSTAGLANDINE LA BOLNAVII CU HTA ȘI ATROFIE RENALĂ UNILATERALĂ (DUPĂ HORNYCH ȘI COLAB.) (134)

Prostaglandina	Vena cavă a bolnavilor	Vena renală contralaterală a bolnavilor	Vena renală de partea bolnavă	Valori de control la subiecții normali
PGA_1 (pg/ml)	255	240	177	94 ± 15
PGB_1 (pg/ml)	233	236	194	189 ± 14
PGE_2 (ng/ml)	5,3	6,6	7,6	5,5
PGF_2alfa (pg/ml)	13,9	15,7	18,2	17,2 ± 3,3

Gerber și colab. (96) arată că prazosinul, substanță puternic antihipertensivă, nu afectează capacitatea PGI_2 de a stimula eliberarea de renină plasmatică.

De Clerc și colab. (65) studiind concentrația tromboxanului A_2 în plasma șobolanilor normali și hipertensivi nu găsește deosebiri semnificative (31 ± ± 5,4 pg/0,1 ml plasmă față de respectiv 29,2 ± 2,9 pg/0,1 ml). Stimularea cu trombină a plachetelor provenite de la animale hipertensive produce o creștere a sintezei de TxA_2 mult mai mare la hipertensivi decît la normali, ceea ce ar putea explica hiperagregabilitatea plachetară de la mulți pacienți hipertensivi (18).

Papaverina produce o inhibiție mai puternică a efectelor PGF_2alfa (și altor prostaglandine) asupra musculaturii aortice la șobolanul normal față de aceleași efecte prostaglandinice la animalul hipertensiv (174).

Fichman și colab. au demonstrat că PGA_1 crește eliberarea de aldosteron și nivelul aldosteronului plasmatic în absența unei creșteri a activității reninei plasmatice.

La subiecții hipertensivi cu un tratament îndelungat cu propranolol, perfuzarea cu PGE_1 determină o creștere semnificativă a concentrației aldosteronului plasmatic, fără a crește și activitatea reninei plasmatice ceea ce pledează pentru mecanisme diferite de acțiune în cele două cazuri de stimulare (332).

Weber și colab. (321) arată că aportul crescut de clorură de natriu duce la o scădere a producerii de prostaglandine și îndeosebi de prostaglandine E la nivel renal.

S-a demonstrat că endoperoxizii intermediari stimulează și ei eliberarea de renină din rinichi fără a fi vazodilatatori.

Unele diuretice utilizate între altele în tratamentul HTA și care dau creșteri ale activității reninei plasmatice, cum este furosemidul, își datorează în mare măsură și efectul diuretic și natriuretic dar și stimularea activității reninice creșterii sintezei de prostaglandine și prostaciclină (235, 277, 320).

Apariția aterosclerozei, proces patologic implicat în etiopatogenia HTA, cardiopatiei ischemice și a unor afecțiuni vasculare obstructive periferice ca și în accidentele vasculare cerebrale are drept una din cauze (și unii autori o socotesc cea mai importantă) perturbarea metabolismului lipidelor biologic active la nivel arterial și îndeosebi reducerea sintezei de prostaciclină.

Scanned with OKEN Scanner

Administrînd animalelor o dietă aterogenică Gryglewski și colab. (107) constată că după 1—3 luni de dietă se constată o depresare puternică a sintezei de PGI_2 în peretele arterial și că dacă în acest stadiu se întrerupe administrarea acestei diete sinteza de prostaciclină revine la normal după 5 luni.

Sinzinger și colab. (284) constată o sinteză redusă de PGI_2 în pereții vaselor cu ateroscleroză. La porcul pitic s-a constatat că în regiuni cu ateromatoză sinteza de PGI_2 era de circa 50% față de regiunile vasculare normale. Respectiv de $2 \pm 0{,}3$ pg/mg țesut față de $4{,}2 \pm 0{,}6$ pg/mg.

Scăderea sintezei vasculare de PGI_2 pare a fi cauza apariției micro- și macroangiopatiei diabetice cu gravele ei consecințe. Acest lucru a fost observat atît în diabetul juvenil uman cît și în diabetul indus la animal experimental cu streptozotocină (117).

Deoarece unii autori au raportat în primele săptămîni de dietă aterogenică o creștere a sintezei aortice de PGI_2 considerăm că este vorba de o creștere compensatorie în încercarea organismului de a se apăra, iar odată prelungită acțiunea factorilor aterogeni se instalează deprimarea sintezei PGI_2 și apariția (sau extinderea) leziunilor ateromatoase.

Studiind sinteza de PGI_2 la nivelul aortei de porc pitic supus unei diete scurte (4 săptămîni) aterogene Sinzinger și colab. constată că se produce o ușoară creștere a sintezei prostaciclinice, ceea ce confirmă ideea de mai sus (tabelul Nr. 31 după Sinzinger și colab.) (282).

TABELUL NR. 31

SINTEZA DE PGI_2 ÎN PERETELE ARTERIAL DE PORC PITIC (DUPĂ SINZINGER ȘI COLAB.) (282)

Parametrii biochimici	Animale de dietă normală		Animale cu dietă aterogenică (4 săptămîni)	
	Aortă toracică	Aortă abdominală	Aortă toracică	Aortă abdominală
Eliberare de PGI_2	3,6	2	4,3	3,9
Concentrație serică a colesterolului	$84{,}4 \pm 5{,}8$ mg/100 ml		1 147 ± 157 mg/100 ml	

* Eliberarea de PGI_2 exprimată în pg/mg țesut/minut

Există importante deosebiri de la specie la specie în ceea ce privește sinteza de PGI_2 la nivel vascular. Se constată în general că o sinteză crescută de prostaciclină reduce foarte mult apariția ateromatozei. De asemenea venele (care la om produc mai multă PGI_2 decît arterele) nu fac ateromatoză.

Arterele umane și porcine produc mult mai puțină prostaciclină decît cele ale rozătoarelor (care nu fac practic în mod natural ateromatoză). Cîteva concentrații ale PGI_2 comparativ la unele specii sînt prezentate în tabelul Nr. 32 (după Sinzinger și colab.) (283).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL NR. 32

SINTEZA VASCULARĂ DE PGI_2 LA DIVERSE SPECII (DUPĂ SINZINGER ȘI COLAB.) (282)

Specia	Sinteza PGI_2 în vasul sanguin ($pgPGI_2/mg/min$)
	Aorta abdominală
om	10 ± 2
iepure	21 ± 4
șobolan	59 ± 5
porc pitic	3 ± 1
oaie	17 ± 3
șoarece	38 ± 4

Se observă că șobolanul produce la nivel arterial de 6 ori mai multă PGI_2 decît omul. Porcul și omul cu valorile cele mai scăzute ale sintezei prostaglandinice arteriale sînt și speciile cele mai susceptibile de a face ateroscleroză (106).

La unele specii animale unele porțiuni ale unui vas produc mai multă PGI_2 decît altele. De exmplu aorta toracică de porc pitic produce 4,88 ± ± 1,94 pg/mg/min față de aorta abdominală care produce numai 2,64 ± ± 1,12 pg/mg/min. S-a discutat mult despre rolul estrogenilor produși de ovarul femeii tinere ca substanțe protectoare față de apariția ateromatozei și a HTA existînd unele date ce pledează pentru aceasta. Considerăm însă că o altă cauză cel puțin la fel de importantă este faptul că femeile produc mai multă PGI_2 la nivel vascular decît bărbații. Estrogenii stimulează sinteza prostaglandinică și probabil de PGI_2. Astfel la porcul pitic aorta toracică produce 4,88 ± 1,94 pg/mg/min la mascul și 7,65 ± 2,19 pg/mg/min PGI_2 la femelă (283).

Avînd o puternică acțiune antiagregantă plachetară PGI_2 nu permite formarea de minitrombi carè, aderînd la endoteliu, vascular produc leziuni. Orice leziune a endoteliului vascular deprimă sinteza de PGI_2 dar se pare că o crește pe cea de substanțe proagregante (195).

În ateroscleroza umană se constată o hiperagregare plachetară (334) și aceasta are la bază ruperea echilibrului dintre substanțele proagregante plachetare (în primul rînd tromboxanii) și producția arterială de prostaciclină.

Porumbelul alb (White Carneau) care face predilect ateromatoză are încă de la nivel embrionar un deficit de acid arahidonic la nivelul intimei vaselor (161). Aceasta înseamnă că așa zisa predispoziție genetică constă în acest caz în deficit de precursori de PGI_2. Ross și colab. (264) au identificat un factor plachetar care atunci cînd microtrombii plachetari se formează și aderă de peretele vascular stimulează proliferarea musculaturii netede. Noi considerăm că și excesul de tromboxani plachetari ar putea avea un rol în modificările de permeabilitate a endoteliului vascular din ateroscleroză.

Dieta aterogenă ar putea acționa și prin mecanismul deprimării sintezei de prostaciclină și prostaglandine de către alte lipide. Astfel Clair și colab. (45) au arătat că dieta bogată în colesterol crește concentrația colesteril-oleatului, iar acidul oleic și derivații săi inhibă sinteza prostaglandinică.

Harland și colab. (115) au identificat peroxizi lipidici în plăcile ateromatoase și apoi s-a emis ipoteza că acești peroxizi ar inhiba sinteza de prostaglandine și PGI_2.

În arteriopatia periferică obstructivă (la pacienții cu diabet zaharat) sinteza vasculară de PGI_2 este de $1,59 \pm 0,73$ pg/mg/min, de cinci-șase ori mai scăzută decît la oamenii normali $8,81 \pm 2,6$ pg/mg/min.

Sensibilitatea plachetară la pacienții cu această boală la administrarea de PGI_2 nu diferă de cea a subiecților normali.

Se atribuie scăderii sintezei de PGI_2 tulburările pretrombotice din diabetul zaharat. Provocînd diabet zaharat cu streptozocină la porcul pitic s-a constatat că față de o producție de PGI_2 de $4,13 \pm 0,85$; $4,45 \pm 0,56$; $4,25 \pm 0,5$ pg/mg/min în artera pulmonară aorta toracică și respectiv aorta abdominală a animalului martor, la lotul tratat cu streptozocină valorile PGI_2 sînt de $1,50 \pm 0,87$; $1,91 \pm 0,44$; $2,59 \pm 0,44$ pg/mg/min. Producția de PGI_2 pare a fi rapid deprimată și pe durată lungă de hiperglicemia (patologică sau provocată experimental). Administrarea intravenoasă de aloxan (agent pancreatotoxic afectînd îndeosebi insulele beta) duce la o scădere a sintezei vasculare de PGI_2, sinteză ce revine la normal după transplantarea de insule beta pancreatice.

Pace-Asciack și Carraro (238) au arătat că la șobolanii hipertensivi se produce o scădere a catabolizării prostaglandinelor pe calea 15-hidroxidehidrogenazei ceea ce considerăm că este o altă formă prin care se încearcă de către organism menținerea homeostaziei circulatorii.

Coker și colab. (50) demonstrează eliberarea crescută de tromboxani încă din primele faze ale infarctului de miocard și trag concluzia unei implicări a acestora în mecanismul patogenic al cardiopatiei ischemice:

Efectul obținut de unii autori de suprimare a unor extrasistole apărute în cursul infarctului de miocard acut cu aspirină se colorează bine cu scăderea concentrației TxB_2 (ca o expresie a sintezei ambilor tromboxani) de la 293 ± 63 pg/ml în sînge coronarian înainte de administrarea aspirinei (doză relativ mică de 3 mg/Kg intravenos) la 168 ± 51 pg/ml după aspirină (50).

Moschos și colab. (202) susțin că ocluzia coronariană, indiferent de cauză prin ischemia pe care o produce determină eliberări de tromboxani responsabili de multe dintre aritmiile din cursul infarctului acut de miocard. Dozele mici de aspirină au și avantajul că reduc agregarea plachetară deoarece inhibă sinteza de tromboxani din plachete dar nu și pe cea de PGI_2 din peretele vascular (unde ciclooxigenaza este de cîteva ori mai rezistentă la acțiunea inhibitoare a aspirinei).

Needleman și Kaley (222), Hirshi și colab. (132) susțin că lipidele biologic active au un rol reglator la nivelul circulației coronariene.

Friedman și colab. (93) arată că doze intravasculare de indometacin de 0,5 mg/Kg (doze care inhibă ciclooxigenaza din peretele vascular diminuînd sinteza de PGI_2) produc la bolnavii cu afecțiuni coronariene creșterea cu 73% a rezistenței vasculare coronariene, scăderea fluxului coronarian de la 181 ± 29 la 111 ± 14 ml/min și o creștere a presiunii arteriale medii de la 99 ± 4 la 118 ± 5 mm Hg. Și în miocard hipoxia produce o eliberare crescută de

lipide biologic active (21). Aceste date conduc către ideea că doze ridicate (şi chiar medii) de antiinflamatoare nesteroidale active puternic (cum este indometacinul) sînt contraindicate la pacienţii cu afecţiuni coronariene. Avînduse în vedere că vazoconstricţia şi hiperagregarea plachetară dată de tromboxani este un factor de prim ordin în mecanismul patogenic al cardiopatiei ischemice (şi îndeosebi a celei mai severe forme—infarctul de miocard) s-a pus problema utilizării unor inhibitori specifici de tromboxan sintetază care să nu afecteze sinteza de prostaglandine şi prostaciclină. Din această grupă se cunosc mai mulţi derivaţi imidazolici (221, 226), N-0164 (sodiul -p-benzyl-4-[1-oxo-2-(4-Chlorobenzyl)-3 fenil]-propil fosfonat (163, 74), L-8027 2-isopropil-3-nicotinil indolul (109) şi în ultimul timp dazoxibenul. Cu ajutorul unor perfuzii cu dazoxiben5 mg/Kg/oră s-a reuşit să se limiteze leziunile miocardice produse prin ischemie coronariană acută. Dazoxibenul în concentraţie de 4,8 ± 2,1 µM reduce cu 50% agregarea plachetară prin inhibarea sintezei de tromboxani (244).

Levy şi colab. (175) arată că nivelul plasmatic coronarian al tromboxanilor este crescut la pacienţii cu angină Printzmetal şi se crede că spasmele coronariene din această boală sînt produse de aceşti autacoizi.

Se pare că şi unele antiinflamatoare nesteroidale ar avea o acţiune de inhibare predilectă a ciclooxigenazei plachetare (care conduce la formarea de endoperoxizi ce se transformă în cea mai mare parte în TxA_2, cum este acidul tiaprofenic (278).

Concentraţii de TxA_2 de 10^{-9} M şi chiar mai mici sînt suficiente pentru a contracta semnificativ vasele cerebrale şi coronare. Pentru relaxarea vasculară produsă de TxA_2 sînt necesare doze mult mai mici de PGI_2 decît de papaverină sau verapamil (tabel Nr. 33 după Toda) (307).

TABELUL NR. 33

CONCENTRAŢIILE EFICIENTE 50% (ED_{50}) DE PGI_2, VERAPAMIL ŞI PAPAVERINĂ PENTRU RELAXAREA UNOR ARTERE CONTRACTATE CU TxA_2 LA CÎINE (DUPĂ TODA) (307)

Artera	ED_{50}		
	PGI_2 (10^{-8}M)	Verapamil (10^{-7}M)	Papaverină (10^{-6}M)
Cerebrale	8,17 ± 1,43	1 ± 0,13	2,86 ± 0,36
Coronare	1,91 ± 0,43	1,80 ± 0,80	4,38 ± 0,59
Mezenterice	2,27 ± 0,50	1,60 ± 0,38	3,19 ± 0,55
Renale	4,60 ± 1,50	2,20 ± 0,46	4,58 ± 0,69

Se mai observă în acest tabel că prostaciclina relaxează cel mai uşor dintre toate arterele pe cele coronare ceea ce conduce către ideea că unul dintre rolurile ei fiziologice importante este împiedicarea constricţiei coronariene.

O concentraţie de 10^{-7} M TxA_2 contractă vasele de cîine mai mult decît 30 mMK^+ şi mai mult decît contracţia dată de 10^{-5} PGF_2 alfa.

Contracţia indusă de TxA_2 se însoţeşte de creşterea influxului de Ca^{++} şi eliberarea calciului din stocurile sale intracelulare (307).

Dacă artere cerebrare de cîine sînt introduse într-un mediu fără Ca^{++} şi stimulate cu TxA_2 carbociclic (derivat sintetic activ al TxA_2) atunci

se obţine un răspuns trifazic : o contracţie trecătoare, o relaxare urmată de o contracţie persistentă. Relaxarea nu este influenţată de aspirină ceea ce exclude o implicare prostaglandinică (307).

În comparaţie cû contracţiile vasculare induse de PGF_2alfa sau alte lipide cele date de TxA_2 persistă cel mai mult şi se menţin un timp şi după îndepărtarea TxA_2 din mediu, ceea ce pledează pentru o legare puternică de receptorii săi de pe membrana celulară.

Această contracţie dată de TxA_2 nu este influenţată de alfa-blocante adrenergice, saralazină, antihistaminice sau blocante ale receptorilor serotoninici (289).

În 1981 Towart şi Perzbom (310) au arătat că nimodipina un nou antagonist al calciului din familia nifedipinei relaxează puternic arterele contractate cu TxA_2 ceea ce deschide perspective de utilizare a acestei substanţe îndeosebi în angina pectorală în infarctul de miocard.

Şi autacoizii lipidici sintetizaţi pe calea lipooxigenazei sînt activi asupra musculaturii netede. Leukotrienele (denumite aşa de Samuelsson) (274) sînt foarte active pe musculatura netedă vasculară. În afară de aceasta aceste lipide şi precursorii lor exercită un rol modulator asupra producerii diverşilor autacoizi lipidici pe calea ciclooxigenazei (83).

Administrarea de LTD_4 intraarterial 1 — 20 μg/Kg la şobolani normali şi hipertensivi produce un efect bifazic : iniţial se produce o creştere a presiunii arteriale urmată de o scădere a acesteia la ambele categorii de animale (fig. Nr. 17 după Zukowska-Grojec şi colab.) (185). În tratamentul cu indometacin creşte amplitudinea şi durata fazei hipertensive şi diminuă mult faza hipotensivă, ceea ce duce către ideea că efectul iniţial vazoconstrictor se da-

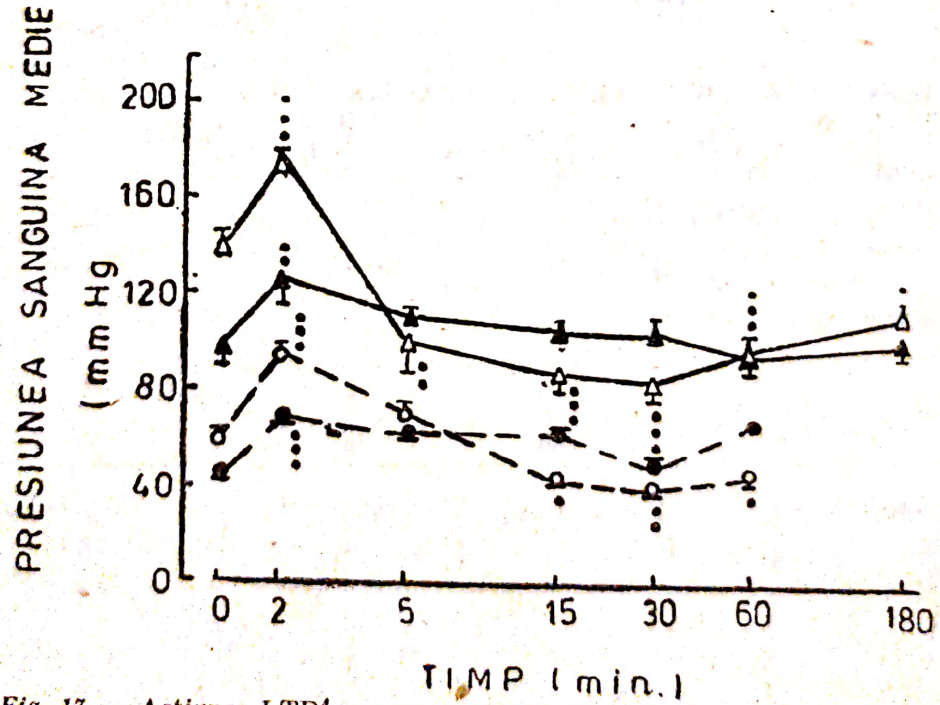


Fig. 17 — Acţiunea LTD^4 asupra presiunii arteriale la şobolani (după Zukowska-Grojec şi colab.)
— — şobolan hipertensiv
— — şobolan Wistar-Kyoto

torește acțiunii leukotrienei asupra musculaturii netede vasculare pe cînd efectul vazodepresor este mediat de stimularea eliberării de PGI_2 și prostaglandine vazodilatatoare (335). Fenerstein și colab. arată că LTD_4 stimulează eliberarea preponderentă de PGI_2 și PGE_2 și în alte celule cum ar fi macrofagele perioneale.

LTD_4 nu modifică semnificativ concentrațiile noradrenalinei și adrenalinei plasmatice nici la animalele normale nici la cele hipertensive. LTD_4 are și un efect bradicardizant ce nu este influențat de indometacin și se datorește acțiunii directe pe cord. Zukowska-Grojec și colab. (335) consideră că dezechilibrele din sistemul leukotrienelor pot fi implicate în patogenia HTA.

Este probabil că asupra vaselor sanguine să acționeze și leucotrienele ca și hidroperoxizii lipidici sintetizați intens de globulele albe din sînge și care joacă și importante roluri în chemotactismul leucocitar (312, 243, 25).

Descoperirea endoperoxizilor intermediari, tromboxanilor și leucotrienelor a clarificat natura unor substanțe cu diverse denumiri dar fără o structură identificată. Astfel RCS (rabit aorta contracting substance) descrisă în 1969 de Piper și Vane (248) este un amestec de tromboxani și endoperoxizi intermediari. SRS-A (slow reacting substance in anaphylaxis) este de fapt LTC_4. LASS, o substanță preagregantă plachetară puternică, este un amestec de endoperoxizi intermediari (PGC_2 și PGH_2) TxA_2 (și după unii autori mai ales PGH_2).

În ceea ce privește PGG_1, și PGH_1 acești endoperoxizi nu au activitate proagregantă plachetară (329). Din contra, Gorman și Miller (98) arată că PGH_1 blochează acțiunea proagregantă a PGG_2.

PGH_3 și TxB_3 (contestați de unii autori) au un slab efect proagregant și musculotrop.

În lumina cunoștințelor actuale, autacoizii lipidici derivați din acidul arahidonic par a avea cea mai mare semnificație biologică.

Hidroperoxizii lipidici intermediari în sinteza de leucotriene sînt activi pe musculatura netedă vasculară. Astfel HPETE produce o contracție coronariană puternică la concentrația de 10^{-7}M, răspuns ce poate fi diminuat cu 70% de 20 μM indometacin (fig. Nr. 18 după Trachte și colab.) (311). Mecanismul acestei reduceri a vazoconstricției constă probabil în inhibarea de către indometacin a sintezei intravasculare de prostaglandine, necesare se pare (într-o minimă concentrație) oricărei contracții musculare netede.

S-a mai emis ideea că hidroperoxizii lipidici constrictă coronarele prin stimularea sintezei și eliberării de TxA_2. Moretti și colab. (199) au identificat un factor plasmatic care produce coronaroconstricție prin stimularea sintezei de tromboxani HHT și HETE ca și de $PGF_{2\alpha}$. Acest factor pare a stimula atît ciclooxigenaza cît și tromboxansintetaza și lipooxigenaza neinfluențînd (sau deprimînd) sinteza de PGI_2 (Tabel Nr. 34 după Moretti și Lin) (200).

Natura chimică a acestor factori este aceea a unui hidroperoxid lipidic. Lin și colab. (179) arată că hidroperoxizii lipidici inhibă sinteza principalului factor vazorelaxant (PGI_2).

Pentru prostaglandine ca și pentru celelalte lipide biologic active există receptori la nivelul membranei celulare inclusiv a membranei mușchiului neted. Despre acești receptori există numeroase date. Vom aminti aici că analizînd acțiunea cîtorva prostaglandine și analogi sintetici pe diverse tipuri

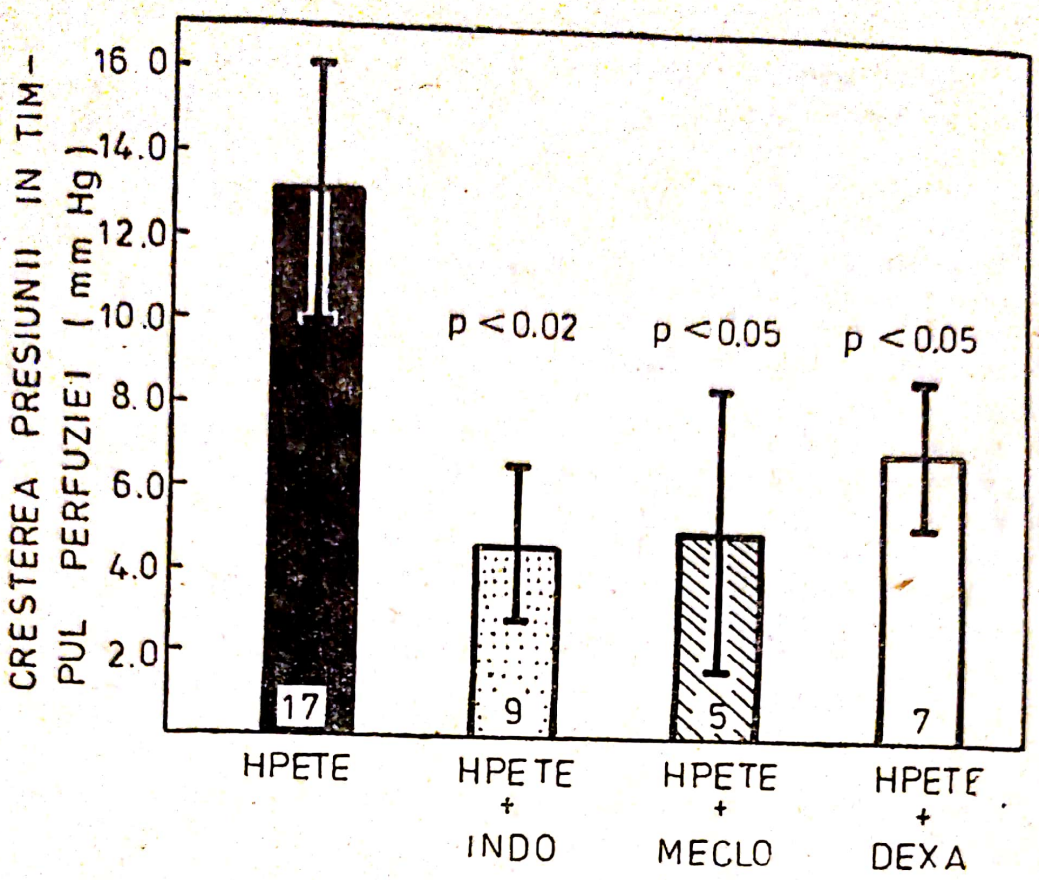


Fig. 18 — Acţiunea coronariană a HPETE (după Trachte şi colab.)

TABELUL NR. 34

ACŢIUNEA FACTORULUI PLASMATIC ŞI A INDOMETACINULUI ASUPRA SINTEZEI DE AUTACOIZI LIPIDICI LA NIVEL MICROZOMAL (DUPĂ MORETTI ŞI LIN) (200)

Antacoidul lipidic	Fără factor		cu factor	
	Control	Indometacin	Control	Indometacin
PGF_2 alfa	42 ± 2	9 ± 1	589 ± 5	151 ± 2
PxB_2	749 ± 10	128 ± 4	1 743 ± 7	353 ± 17
HHT	569 ± 8	31 ± 1	930 ± 4	87 ± 2
HETE	134 ± 4	165 ± 4	758 ± 11	745 ± 8

Concentraţiile lipidelor sînt exprimate în p moli/mg proteină
* Indometacinul a fost adăugat în mediu de incubare în concentraţie de 10 μg/ml

de musculaturi Colerman şi colab. (52) găsesc 3 tipuri de receptori prostaglandinici :

— tipul I pe care ordinea potenţei de acţiune este

PGF alfa > U-46619 > ICI81008

— tipul II unde ICI81008 = PGF_2 alfa > U-46619 = PGE_2 > PGE_1
— tipul III unde U-46619 > PGF_2 alfa > PGE_2 > PGE_1 > ICI81008

Acest de al treilea tip ar putea fi sensibil (susțin Coleman și colab.) (52) și la acțiunea tromboxanilor. Receptorii pentru tromboxani există și ei la nivelul mușchiului neted. Dintre antagoniștii specifici la nivel de receptor ai tromboxanilor menționăm acidul 13-azaprostanoic (176) și acidul 9, 11-epoxiimino-prosta-5, 13 dienoic (89).

Metaboliții (unii dintre ei foarte activi) ai lipidelor menționate anterior au și ei diverse acțiuni pe musculatura netedă.

Astfel 6-ceto PGE_1 care ia naștere din 6-ceto-PGF_1 alfa (principalul metabolit al prostaciclinei) are o acțiune dilatatoare asupra patului vascular pulmonar (139). Se produce de asemenea și o scădere a presiunii sanguine în circulația sistemică (tabel Nr. 35 după Hyman și Kadowitz) (146).

TABELUL NR. 35

INFLUENȚA 6-CETO-PGE_1 ASUPRA PRESIUNII SANGUINE (DUPĂ HYMAN ȘI KADOWITZ) (139) LA PISICĂ

	Presiunea aortică mm HG	Debit cardiac l/min	Rezistența vasculară sistemică mm Hg/l/min
control	151 ± 12	0,44 ± 0,04	375 ± 59
6-ceto-PGE_1 (1 μg)	134 ± 11	0,56 ± 0,07	294 ± 61
control	161 ± 4	0,43 ± 0,04	402 ± 48
6-ceto-PGE_1 (13 μg)	128 ± 3	0,52 ± 0,05	266 ± 31
control	163 ± 5	0,43 ± 0,04	401 ± 41
6-ceto-PGE_1 (10 μg)	115 ± 7	0,58 ± 0,04	211 ± 29
control	159 ± 7	0,44 ± 0,04	375 ± 30
6-ceto-PGE_1 (30 μg)	98 ± 4	0,58 ± 0,06	188 ± 29

* Scăderile de presiune sanguină și de rezistență vasculară sînt semnificative statistic

6-ceto-PGE_1 este un potent vazodilatator al diverselor paturi vasculare cum este cel mezenteric de exemplu.

Efectul 6-ceto-PGE_1 de puternică dilatare a patului vascular pulmonar se opune acțiunii la acest nivel a PGD_2, PGF_2 alfa și a altor lipide. Ca și PGI_2 și 6-ceto-PGE_1 este greu inactivată în pulmon. Ea are o activitate biologică (inclusiv musculotropă) cu mult mai mare decît cea a 6-ceto-PGF_1 alfa (146).

Quillei și colab. (252) consideră că 6-ceto-PGE_1 este aproximativ tot atît de activ vazodepresor ca și PGI_2.

O parte din acțiunea biologică atribuită prostaciclinei o exercită „in vivo" metabolitul său 6-ceto-PGE_1.

S-au sintetizat zeci de clase de prostaglandine sintetice cu diferite modificări structurale care să conserve (sau să amplifice) caracteristicile farmacologice utile și să reducă catabolizarea din pulmon și ficat sau să crească rezistența la aciditatea gastrică (atunci cînd se caută compuși care să poată fi administrați per os). Mulți dintre acești compuși sintetici au acțiuni musculotrope importante.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel 15(S)-15 metil PGF_2 alfa are o acțiune vasculară dependentă de doză. La doze de 1—10 μg/Kg i.v. (la ciine) produce o scădere a presiunii arteriale dar la doze mari de peste 100 μg/Kg reduce fluxul sanguin în patul vascular periferic. Administrată (în aceeași doză) în artera vertebrală 15(S)-15 metil-PGF_2 alfa produce creșterea presiunii arteriale.

Bundy (29) a arătăt că U-46619 care este un epoximetanoanalog al PGH_2 are o activitate musculotropă intensă. Comparînd activitatea acestuia cu PGF_2 alfa s-a constatat că U-46619 este mai activ de 100—1000 ori decît cu PGF_2 alfa pe vena fenă de cîine și pe aorta de iepure și de șobolan.

Din contra, pe alte musculaturi netede cum este ileonul de cobai acest epoximetanoanalog este de 10 ori mai puțin activ decît PGF_2 alfa și de 100 ori mai slab ca PGE_2.

Utilizîndu-se un antagonist competitiv la nivel de receptor al TxA_2 și anume AH 19437 s-a putut dovedi că U-46619 acționează pe receptorii pentru tromboxani (51).

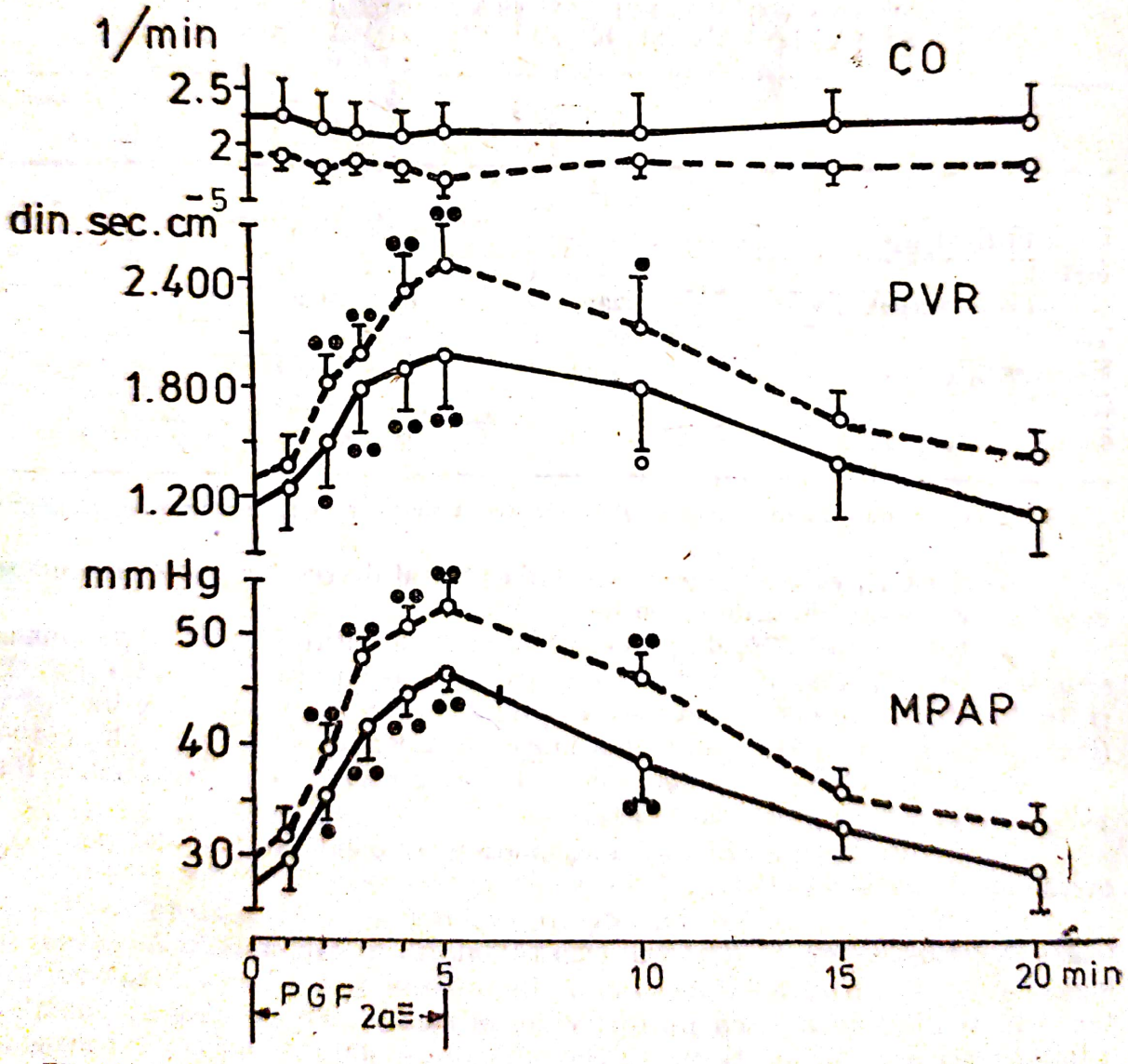


Fig. 19 — Activitatea vasculară a unui derivat sintetic de PGF_2 alfa (după Chiara și colab.)

Această posibilitate a unor lipide de a acționa ca agoniști pe receptorii altor lipide aprecierea interacțiunii dintre ele în organismul viu este complicată și uneori atribuim diminuarea unei acțiuni altor factori decît acestei competiții pentru receptori.

Doze de 2 μg/Kg/min 18, 19, 20 trinor-17 ciclohexil-13, 14 dehidro PGF_2 alfa metil esteri cresc presiunea în artera pulmonară și sînt activi și pe alte musculaturi netede (fig. Nr. 19 după Chiara și colab.) (44). Acest analog sintetic are o acțiune de vazoconstricție și bronhoconstricție aproximativ la fel cu cea a PGF_2 alfa dar cu o durată mult mai mare.

S-au utilizat zeci de clase de prostaglandine sintetice dovedindu-se practic faptul că acești derivați sintetici greu metabolizați pot fi utili în terapeutica umană.

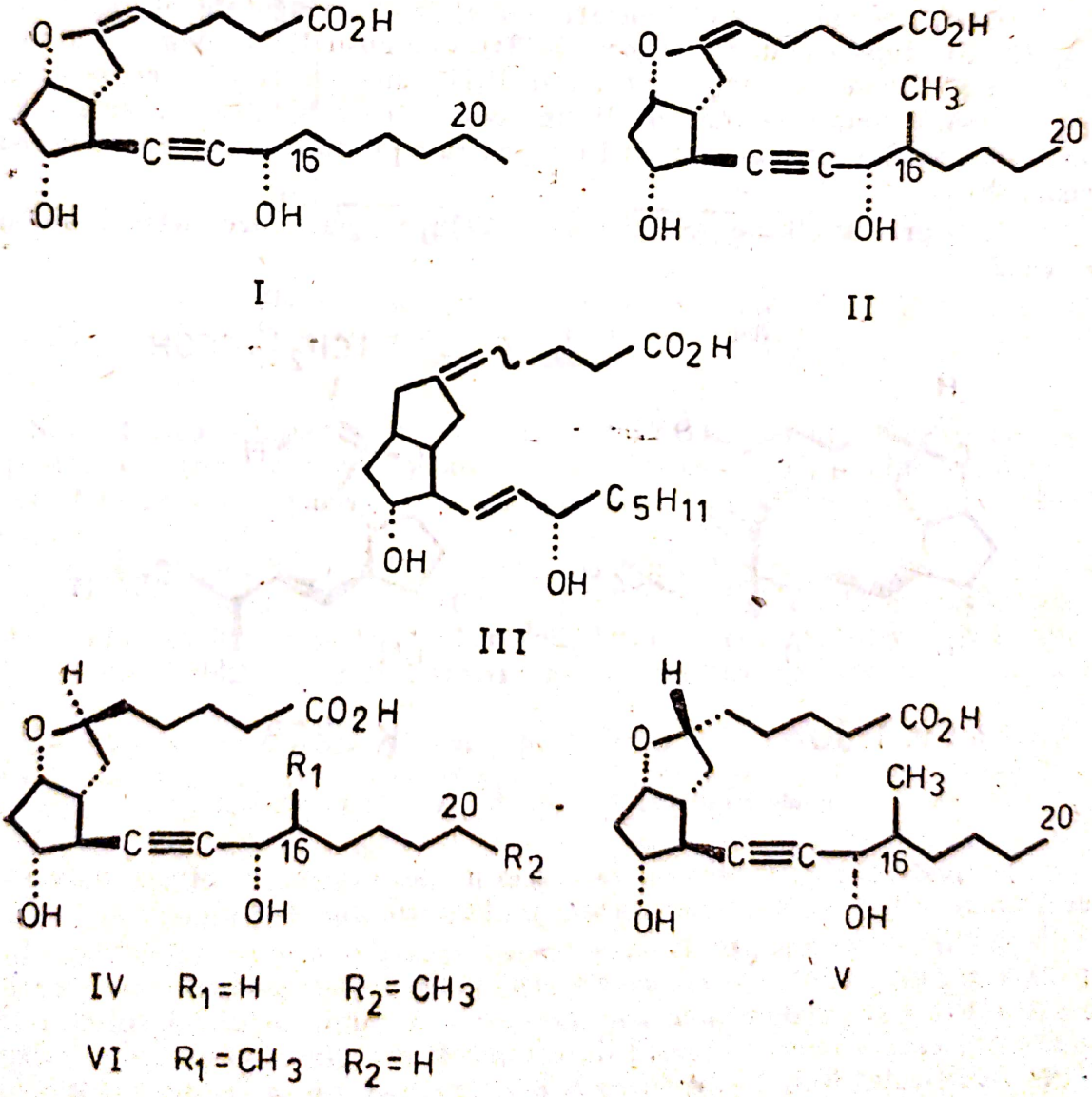


Fig. 20 — Structura unor analogi ai PGI_2

După ce s-a conturat posibilitatea utilizării proastacilinei în diverse domenii ale terapeuticii, mai ales în boli ale aparatului circulator, s-au obținut mulți analogi sintetici cu durată lungă de acțiunea (228).

Dintre acești analogi sintetici ai PGI_2 activi la nivelul musculaturii netede menționăm cîțiva:

— 5,6 dihidro-prostaciclina (308, 56)
— 20-metil-PGI_2 (95)
— 5,6-metilen-PGI_2 (56)
— 12-fluoro-PGI_2 (229)
— nitrilo-analogi prostaciclinici (32(
— 6,9 tia-PGI_2 (230)
— 13, 14 dehidro-PGI_2-metil esteri (91)
— K-11907 (16, 16, 20-trimetil-17 oxa-6 beta-PGI_1) (144)
— K-13268 (dl-15-epi PGI_2)

Structurile unora dintre acești analogi sînt prezentate în fig. Nr. 20 fig. Nr. 21 (după Gandolfi și Ogerani) (94). Compușii 13, 14 dehidro-20 metiș PGI_2 și 13, 14 dehidro-15-epi-20 metil PGI_2 au o activitate considerabilă pe arterele coronare iar primul dintre acești compuși are o concentrație de prag de circa 8 ori mai mică decît PGI_2 pentru a produce vazodilatația coronariană (94).

Carboprostaciclinele sintetizate în 1978 au puternice acțiuni biologice (262).

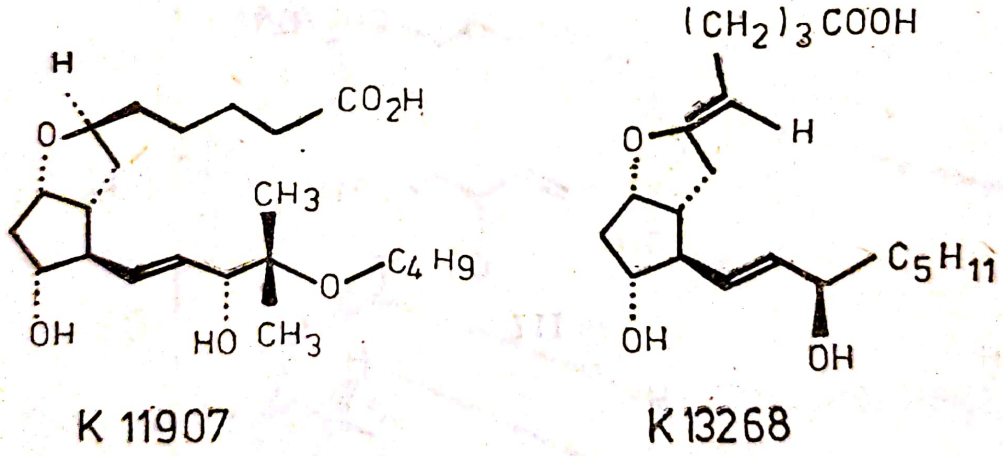


Fig. 21 — Analogi sintetici de prolactină (după Gandolfi și Ceserani)

Derivații prostaciclinici cu catena ω modificată au o acțiune puternică de scădere a tensiunii arteriale prin vazodilatații (fig. Nr. 22).

O doză de 1 μg/Kg PGI_2 scade tensiunea arterială cîteva zeci de secunde, PGI_2-metil esterii reduc presiunea arterială (la aceeași doză) 5 minute, 3-tieniloximetil PGI_2 are o durată de acțiune de 6,4 minute, iar ciclohexil derivații peste 18 minute chiar la aceste doze mici. Prelungirea timpului de acțiune este o particulatritate ce favorizează utilizarea acestor analogi prostaciclinic. în terapie.

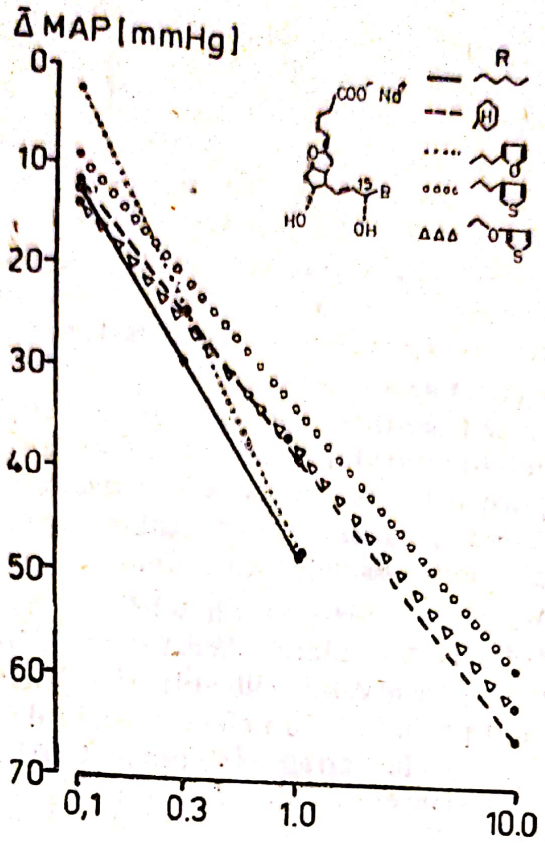


Fig. 22 — Acțiunea unor derivați sintetici ai PGI_2 asupra presiunii arteriale (după Scholkens și colab.)

Substituirea regiunii n-pentil din structura PGI_2 cu structuri hexil duce la compuși cu o acțiune vazodepresoare comparabilă cu a PGI_2 pe cînd substituirea cu 1,1 dimethyloxaalkil diminuă acțiunea vazodepreseoare a acestor analogi.

Concentrațiile eficiente 50% (ED_{50}) pentru inducerea relaxării coronariene este în cazul 3-tieniloximetil PGI_2 de 4,5 ng/ml comparabilă cu cea a PGI_2 Prostaciclinmetilesterii au ED_{50} de 12ng/ml. Alți derivați ca 1,1-dimetiloxaalkil. PGI nu relaxează coronarele. Acești analogi sînt foarte slab metabolizați în pulmon.

În organismul multor animale, principalul metabolit al PGI_2 (produsă preponderent vascular dar metabolizată mai ales în ficat și pulmon) este 6-ceto PGF_1 alfa dar la om este dinor-6-ceto-PGF_1 alfa (269, 295).

Implicațiile hemodinamice și efectele vasculare ale PGI_2 la om și la alte specii de mamifere sînt mari. Doze de 2—16 ng/Kg/min la om dau o vazodilatație importantă și o reducere a agregării plachetare (234, 297).

La nivelul venelor ovariene Borda și colab. (39) au observat că în unele situații efectul dozelor mari de PGI_2 este influențată de fentolamina, blocant a alfa receptorilor adrenergici ceea ce sprijină ideea că dozele mari de PGI_2 eliberează mici cantități de noradrenalină.

Remuzzi și colab. (258) emit ipoteza că dezordinile hematologice din sindromul hemolitic uremic s-ar datora scăderii sintezei de PGI_2. Prostaci-

clina rezultă dintr-un proces de peroxidare (184) iar plasma sanguină umană are o mare capacitate antioxidantă (67). Orice factor ce rupe acest echilibru poate perturba grav sinteza lipidelor biologic active.

S-a arătat că efectul vazodilatator al ADP-ului se datorește faptului că el stimulează sinteza de prostaciclină. Relaxarea dată de 30—100 μg/Kg ADP este aproximativ egală cu cea dată de 30—100 ng/Kg PGI_2 intra venos.

În 1979 Lee și colab. (167) arată că există posibilitatea transformării 6-ceto-PGF_1 alfa (principalul metabolit al PGI_2) în 6-ceto PGE_1 și că aceasta din urmă substanță are și ea proprietăți văzodilatatoare.

Liptton și colab. (181) arată că perfuzia cu 1 μg/min 6-ceto-PGE_1 reduce răspunsul vascular la noradrenalină și angiotensina II ((ig. Nr. 23 după Liptton și colab.) (181). La nivelul patului vascular intestinal efectul vazodilatator al acestui metabolit pare a fi mai intens chiar decît cel al PGI_2. (330, 168). Această intensă activitate biologică a unor metaboliți complică mult aprecierea asupra acțiunii autacoizilor lipidici.

Weithman (321) arată că petoxifilina scade agregarea plachetară prin stimularea sintezei de PGI_2 vasculare. Acesta ar fi principalul mecanism prin care pentoxifilina crește nivelul concentrației AMP-ului ciclic plachetar (291) (pentoxifilina avînd probabil și un efect propriu de reducere a degradării AMP-ului ciclic). Acțiunea antiagregantă plachetară a dipiridamolului se bazează în primul rînd pe stimularea sintezei de PGI_2 și abia în al doilea rînd pe inhibarea fosfodiesterazei (196).

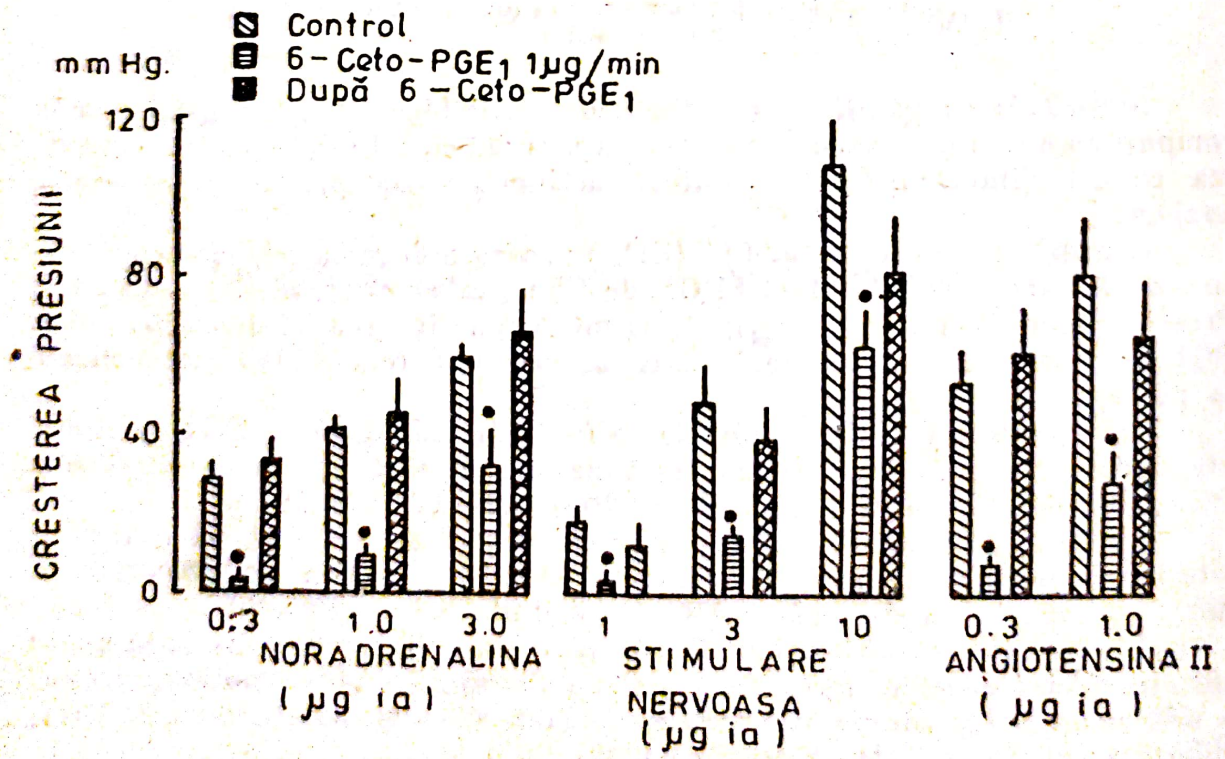


Fig. 23 — Influența 6-ceto PGE_1 asupra răspunsului vascular la noradrenalină și angiotensina II (după Lipton și colab.)

Prostaciclina şi unii derivaţi sintetici ai ei şi-au găsit deja aplicaţii terapeutice valoroase. Noi o considerăm un medicament al viitorului care deja s-a validat în terapeutica actuală. Preţul ei este încă ridicat.

Szczeklik şi colab. (297, 298) au obţinut rezultate terapeutice favorabile în afecţiuni arteriale obstructive periferice perfuzînd PGI_2 2 — 10 ng/Kg/min timp de 72 ore. Pacienţii au fost urmăriţi 15 luni şi s-au constatat atît ameliorări subiective cît şi obiective (prin arteriografie). La unii dintre aceşti pacienţi, perfuziile au fost repetate. În timpul terapiei cu doze de 10 ng/Kg/min. se produce o scădere a rezistenţei vasculare pulmonare de la 1 340 la 937 dyn.cm^{-2} şi se produce o creştere uşoară a frecvenţei cardiace de la 63 bătăi/min la 79 bătăi/min. Rezistenţa vasculară periferică scade cu 30,4%.

Zygulska-Mach şi colab. (337) au utilizat PGI_2 în trătamentul unor tromboze ale venei centrale a retinei. Watkins şi colab. (319) au tratat cu prostaciclină hipertensiunea pulmonară iar Bergman şi colab. au folosit-o în diferite coronaropatii (13). În 1981 Fitzgerald şi colab. (87) folosesc PGI_2 în tratamentul purpurei trombotice trombopenice. PGI_2 se mai utilizează în bypass cardio-pulmonar şi în dializa renală (31. 336). Efectele secundare ale tratementelor cu PGI_2 sînt minore: cefalee (datorită dilataţiei cerebrale date de PGI_2), colici abdominale, greţuri (229).

B) MUSCULATURA NETEDĂ DIGESTIVĂ

Prostaglandinele din grupele E şi F au fost identificate de mai mulţi ani la nivelul tuturor segmentelor tubului digestiv, atît în musculatura netedă cît şi în mucoasa digestivă avînd acţiuni biologice la alte nivele (11, 12 124). Apoi a fost identificată şi lipidic.. Musculatura netedă digestivă a fost unul dintre primele ţesuturi pe care s-a remarcat activitatea biologică a prostaglandinelor şi a rămas şi azi o modalitate principală de biotestare a lipidelor biologic active.

În 1963 Horton arată că PGE_1 contractă duodenul de şobolan iar mai tîrziu Ng şi colab. observă că duodenul şi jejunul de broască se relaxează puţin la aceeaşi prostaglandină (227).

Bennett şi Fleshler (10) consideră în 1969 că la nivelul colonului de cobai avem un efect bifazic al PGE_1 şi anume întîi o contracţie şi mai tîrziu o relaxare.

S-a constatat ulterior că există deosebiri importante între modul în care acţionează prostaglandinele pe musculatura circulară şi pe cea longitudinală a tubului digestiv. Astfel PGE_1 şi PGE_2 în contracţii de circa 4 — 10 ng/ml, relaxează musculatura netedă circulară contractînd-o pe cea longitudinală.

Studiind concentraţiile prostaglandinice din musculatura neteda gastrică de cobai Nitta şi Ishizawa au găsit 17 $\pm$ 0,4 $\pm$ 2,12 ng/PGE_2/g ţesut şi respectiv 9,38 $\pm$ 0,62 ng PGF_2 alfa/ţesut precum şi o eliberare în sucul gastric de circa 0,36 $\pm$ 0,04 ng/g ţesut/minut PGE_2 şi de 0,14 $\pm$ 0,01 ng/g ţesut/min PGF_2 alfa (231). Aceste prostaglandine endogene joacă roluri importante în motilitatea ţesutului digestiv.

Inhibarea sintezei de prostaglandine duce la influenţarea puternică a contractilităţii musculare gastrointestinale la toate speciile de animale testate (81, 26, 275). Se pot da multe exemple. Musculatura netedă circulară antrală

de cobai produce 5—6 contracţii spontane/ minut. Adăugarea de PGE_2 0,03—3,5 ng/ml produce o reducere a amplitudinii şi frecvenţei acestor contracţii. Concentraţia inhibitoare 50% (IC_{50}) pentru PGE_2 fiind de 0,1 ng/ml, deci cu mult mai mică decît producţia endogenă de prostaglandine. PGF_2 alfa adăugat exogen (0,35 — 3 ng/ml) creşte amplitudinea contracţiilor. Este un caz cînd echilibrul dintre autacoizii lipidici modulează activitatea contractilă musculară netedă (231).

Incubarea organului cu indometacin 0,1 — 6 μg/ml 20 — 60 minute reduce mult concentraţia prostaglandinelor E şi F din muşchiul circular antral, IC_{50} pentru indometacin fiind în acest caz de 0,3 μg/ml. Administrarea de doze mici de indometacin deprimînd iniţial mai puternic sinteza de PGE_2 şi mai puţin pe cea de PGF_2 alfa cresc uşor contracţiile musculaturii netede circulare antrale la cobai.

Atropina, tetrodotoxina, alfa şi beta-blocantele adrenergice, grantidina, metsergidul, antagoniştii H, receptorii lor nu influenţează acţiunea musculotropă a prostaglandinelor.

Efectul concentraţiilor mici de indometacin se mai poate datora şi creşterii captării calciului în musculatura circulară antrală. În lipsa acestui inhibitor de ciclooxigenază captarea Ca^{++} este de 168 ± 29,04 μ moli/Kg ţesut/15 minute iar după indometacin de 373 ± 37,54 μ moli/Kg ţesut/15 minute (fig. nr. 24 după Nitta şi Ishizama) (231).

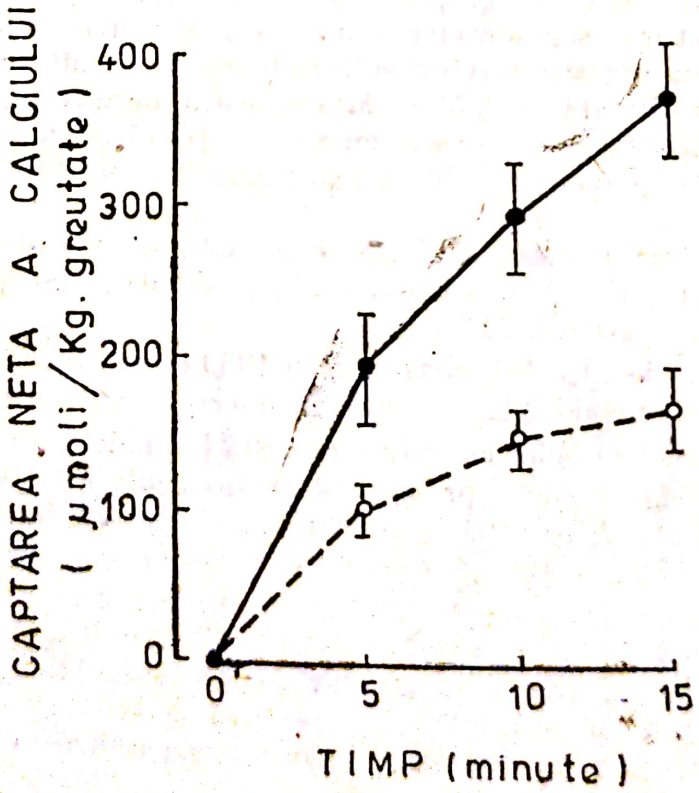


Fig. 24 — Efectul indometacinului asupra captării calciului (după Nitta şi Ishizawa)
○ — control
● — după indometacin

PGE_1 şi PGE_2 contractă musculatura longitudinală digestivă iar PGF_2 alfa (şi mai puţin PGF_1alfa) contractă atît musculatura longitudinală cît şi pe cea circulară (318, 194).

Musculatura circulară a corpului gastric este şi ea relaxată de PGE_1 şi PGE_2 (318).

Ferreira şi colab. (81) au arătat că musculatura jejunală de iepure eliberează circa $0{,}6 \pm 0{,}1$ ng PGE_2/g/minut.

Bennett şi colab. (8) arată că şi musculatura circulară a ileonului şi colonului de la multe specii (inclusiv omul) este relaxată de PGE_1 şi PGE_2.

Perfuzarea intraluminală de PGE_1 reduce peristaltica intestinală şi viteza de progresie a conţinutului intestinal. Din contra PGF_2 alfa creşte peristaltica şi progresia conţinutului în ansa intestinală izolată.

Unii autori (156) susţin că acţiunea PGE_1 de relaxare duodenală dată de PGE_1 la diverse specii se datoreşte eliberării de catecolamine şi că blocarea receptorilor adrenergici ar diminua mult (sau ar suprima) această acţiune.

Nivelul serotoninei din musculatura şi mucoasa digestivă nu este afectat nici de concentraţii mari de PGE_1 şi E_2 (900 µg/Kg/substanţă) (306).

Administrarea intravenoasă de 1—2 µg/Kg PGE_1 sau PGE_2 determină contracţia musculaturii intestinale longitudinale la mamifere şi creşterea presiunii intralumenale (9). Doze de 10 ug/Kg de PGF_2 alfa cresc de asemenea presiunea intraluminală. Doze relativ mai mici de PGE_1 (0,01 µg/Kg/min) cresc semnificativ fluxul sanguin în vasele jejunale.

Diareea, crampele abdominale, vărsăturile întîlnite în timpul terapiilor cu prostaglandine se datorează în cea mai mare parte acestei acţiuni pe musculatura netedă digestivă.

Rattan şi Gayal (256) arată că prostaglandinele au acţiuni puternice asupra sfincterului esofagian inferior. PGE_1, PGE_2, PGA_2 scad presiunea intrasfincteriană pe cînd PGF_2 alfa cresc această presiune in vivo (102, 101) atît la animale cît şi la om.

Administrarea de acid arahidonic duce la relaxarea sfincterului esofagian inferior (probabil prin transformarea sa preponderentă în prostaglandine E), ceea ce considerăm că ar putea constitui un indiciu că dieta bogată în acest acid gras este indicată la bolnavii cu spasme ale acestui sfincter.

Danill şi colab. (60) au arătat că inhibarea cu indometacin a sintezei prostaglandinice produce unele spasme (nu prea persistente) la nivelul sfincterului esofagian inferior ceea ce ar fi un indiciu al neutilizării acestui medicament la pacienţii cu sensibilitate sfincteriană deoasebită. Doze mari de indometacin reduc însă, cu timpul, tonusul sfincterului esofagian inferior.

Stomacul (ca şi alte părţi ale tubului digestiv) este implicat şi în metabolizarea prostaglandinelor şi nu constituie numai o ţintă a acţiunii lor ci şi un loc de producere a lor.

Pace-Asciok şi colab. (239) au izolat doi principali metaboliţi ai PGF_1 alfa din stomacul de şobolan. Aceşti metaboliţi au dubla legătură D_{13-14} redusă şi grupul hidroxilic de la C_{15} oxidat.

PGE_1 relaxează sfincterul piloric uman.

S-a identificat $T \times A_2$ la nivelul microzomilor gastrici. Pace-Asciak (237) a izolat în 1976 prostaciclina în stomacul de şobolan. Spre deosebire

de prostaglandine, prostaciclina nu produce diaree. Ca și prostaglandinele E inhibă producția de acid clorhidric, secreția gastrică și are un rol protector față de diverșii agenți ce agresionează mucoasa gastrică.

Creșterea transportului ionic transepitelial intestinal și a cantității de apă și ioni din intestin de către toxina colerică implică stimularea sintezei de prostaglandine (157, 185) pe lîngă un efect direct al acestei toxine asupra adenilatciclazei intestinale.

Prostaglandinele E_1 și E_2 cresc tonusul vezicii biliare (207). Ele influențează mai puțin sfincterul lui Oddi. Efectul contractil asupra vezicii biliare este diminuat de administrarea de indometacin. Pentru acțiunea asupra musculaturii netede biliare sînt suficiente concentrații de $2{,}8 \times 10^{-9}$ M de prostaglandine. Indometacinul $2{,}8 \times 10^{-6}$ M este eficient în reducerea contracției vezicii biliare date de prostaglandine (fig. Nr. 25 după Nakata și colab.) (207).

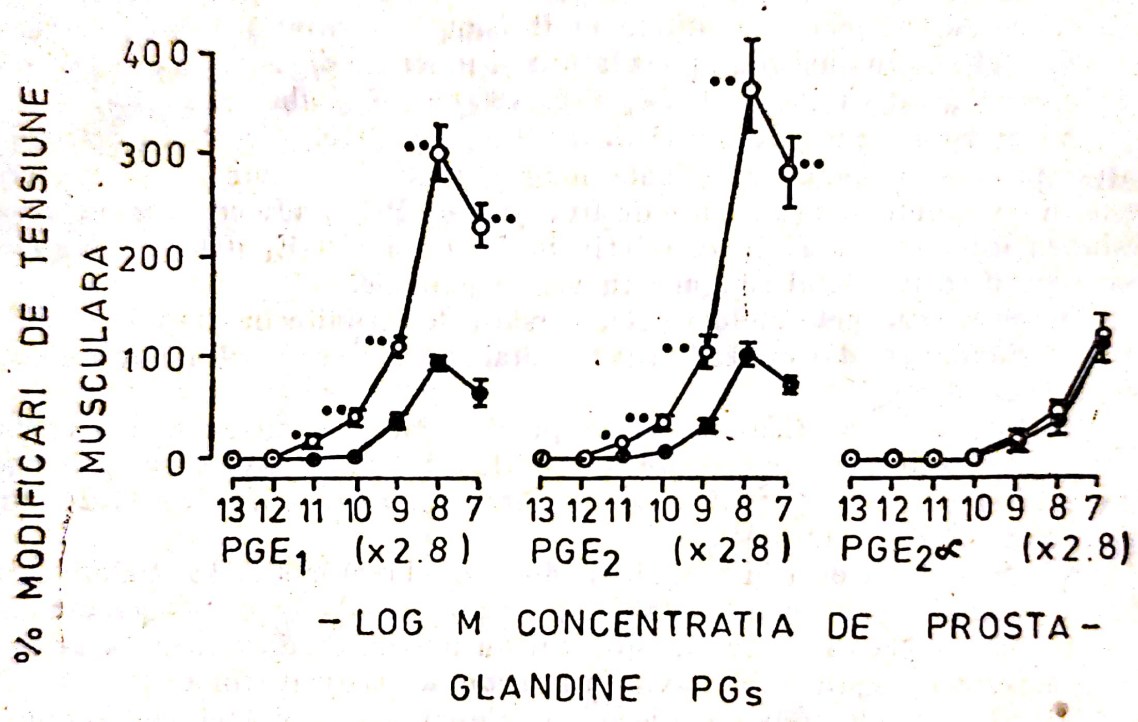


Fig. 25 — Efectul indometacinului asupra contracției vezicii biliare dată de prostaglandine (după Nakata și colab.)
O—O Indometacin

Frem și Baer (90) arată că răspunsul contractil la acțiunea adenozin-alfa, beta-metilendifosfatului este mult diminuat de acidul 7-oxo-13 prostanoic, substanță ce blochează receptorii prostaglandinici, ceea ce arată că acest derivat adenozinic acționează eliberînd prostaglandine.

Leucotrienele contractă regiunea fundică gastrică și ileonul ((ig. nr. 26 după Feniuk și colab.) (79). Indometacinul inhibitor de ciclooxigenază nu influențează această contracție.

FPL 55712 (acidul 7- 3-(4-acetil-3-hidroxi-2 propilfenoxi)-2-hidroxi-propoxi -4-oxo-8 propil-4 H-benzopiran-2-carboxilic) antagonist competitiv puternic al LTC_4 (SRS-A) reduce acest răspuns contractil la concentrații ma

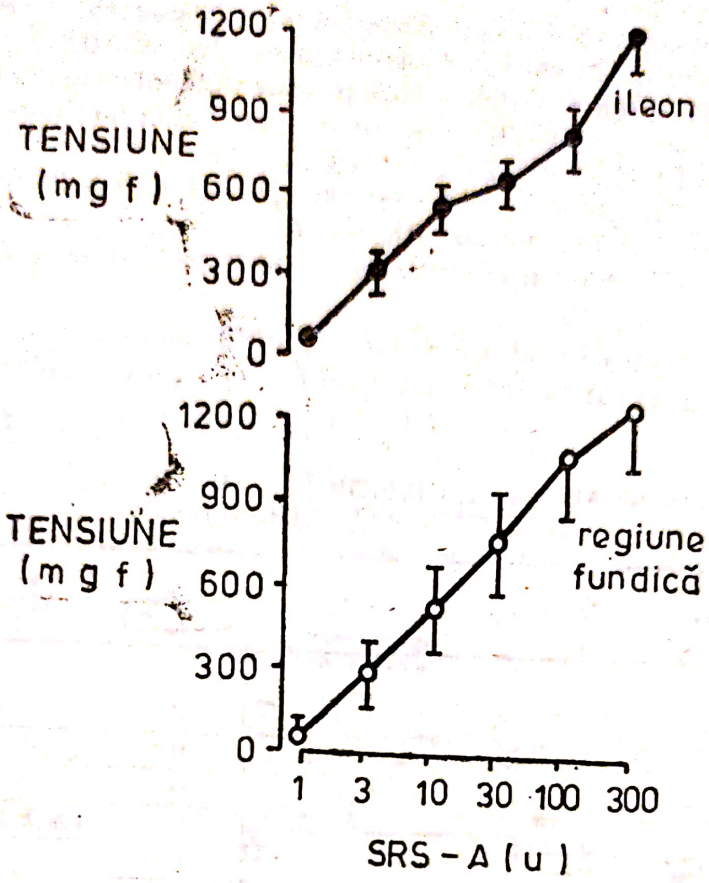


Fig. 26 — Acțiunea leukotrienelor pe musculatura gastrică și ileală (după Feniuk și colab.)

mici (10^{-6} M) la nivelul regiunii fundice gastrice și la concentrații mai mari (3×10^{-5} M) și efectul SRS-A pe musculatura ileală. Prostaglandinele administrate la nivelul jejunului sînt rapid metabolizate și circa 20% dintre metaboliți sînt excretați prin bilă după ce au fost transportați de sînge (59, 158, 261).

Inhibarea secreției gastrice pare a fi cea mai importantă perspectivă terapeutică a prostaglandinelor și mai ales a analogilor lor sintetici la nivel digestiv.

Schea-Donohue și colab. (281) arată că PGH_2 și analogul său sintetic U-46619 în doze de 0,2 μg/Kg/min i.v. determină o inhibare a secreției gastrice și grăbesc viteza de golire a stomacului. Spre deosebire de PGF_2 alfa și PGH_2 care grăbesc golirea stomacului, PGI_2 deprimă atît golirea în intestin a stomacului plin cu alimente cît și a celui ce are numai secreție gastrică (280).

U-46619 inhibă și adenilatciclaza gastrică stimulată de histamină (69).

Pe musculatura netedă digestivă există receptori pe care acționează prostaglandinele. Populațiile receptoare nu sînt identice nici în toate segmentele tubului digestiv și nici între diferite specii.

Colerman și colab. au identificat la nivelul regiunii fundice a stomacului de cobai și a ileonului de la aceeași specie un tip de receptor prostaglandinic.

Față de acest receptor, ordinea potenței agoniștilor este $PGE_2 > PGE_1 > PGF_2$ alfa. Receptorul este selectiv blocat de SC-19220. Prostaglandina F_2 alfa este de 237 ori mai puțin activă pe acest receptor decît PGE_1. Pe ileon de pasăre însă se găsesc alți receptori prostaglandinici pe care ordinea potenței agoniștilor este $PGE_1 > PGE_2 > PGF_2$ alfa și unde efectul SC-19220 este mai slab. Prostaglandinele E se dovedesc agoniști mai activi decît PGF_2 alfa pe receptorii musculaturii netede digestive.

Acțiunea PGI_2 asupra ileonului de pasăre este de 36 ori mai slabă decît cea a PGE_1.

Efectul comparativ al unor autacoizi lipidici pe musculatura netedă digestivă este prezentat în tabelul nr. 36 (după Sirois și colab.) (287).

TABELUL NR. 36

EFECTUL UNOR AUTACOIZI LIPIDICI PE MUSCULATURA DIGESTIVĂ (DUPĂ SIROIS ȘI COLAB.) (287)

Țesutul și specia	PGE_2	PGI_2	$T \times B_2$	6-ceto PGF_1 alfa	LTB_4
Șobo an					
esofag	0	0	0	0	0
stomac	++++	+++	0	+++	+
jejun	++	ND	0	++++	ND
cec	+	0	0	ND	ND
colon ascendent	++++	0	0	+	0
colon descendent	+	+++	++	++	0
ileon	+	0	0	0	+
Cobai					
esofag	+	+	0	0	0
duoden	++	++	0	+	+++
jejun	++	+	0	0	ND
ileon	++	++	+	+	++
Pasăre rect	++	0	0	0	0

*ND = nedeterminat
++++ = contracție foarte puternică
+++ = contracție puternică
++ = contracție
\+ = contracție slabă
0 = lipsa contracției sau relaxare

Leucotriena B_4 este deosebit de activă pe duodenul și ileonul de cobai.

Benble și Lernbeck (20) au arătat că PGE_1 stimulează secreția de suc intestinal prin creșterea activității adenilat ciclazei și sporirea concentrației de AMP ciclic iar morfina are acțiune antidiareică prin inhibarea creșterii AMP-ului ciclic mediată de prostaglandina E_1. Acest lucru este similar cu fenomenul de inhibare de către morfină a adenilatciclazei stimulate de PGE_2 în creier (54) și în unele neuroblastoame.

Scanned with OKEN Scanner

Antidiareice morfinice ca loperamidul şi difenoxilatul inhibă diareea indusă la om şi animale prin acelaşi mecanism (55, 165).

Naloxonul nu schimbă concentraţia AMP-ului ciclic, creşte uşor efectul PGE_1 la nivel intestinal.

Administrarea de teofilină 5 mg/ml (inhibitor de fosfodiesterază) creşte efectul PGE_1 asupra secreţiei de apă şi creşte nivelul AMP ciclic în jejunul de şobolan (20) (fig. nr. 27 după Beubler şi Lernbeck) (20).

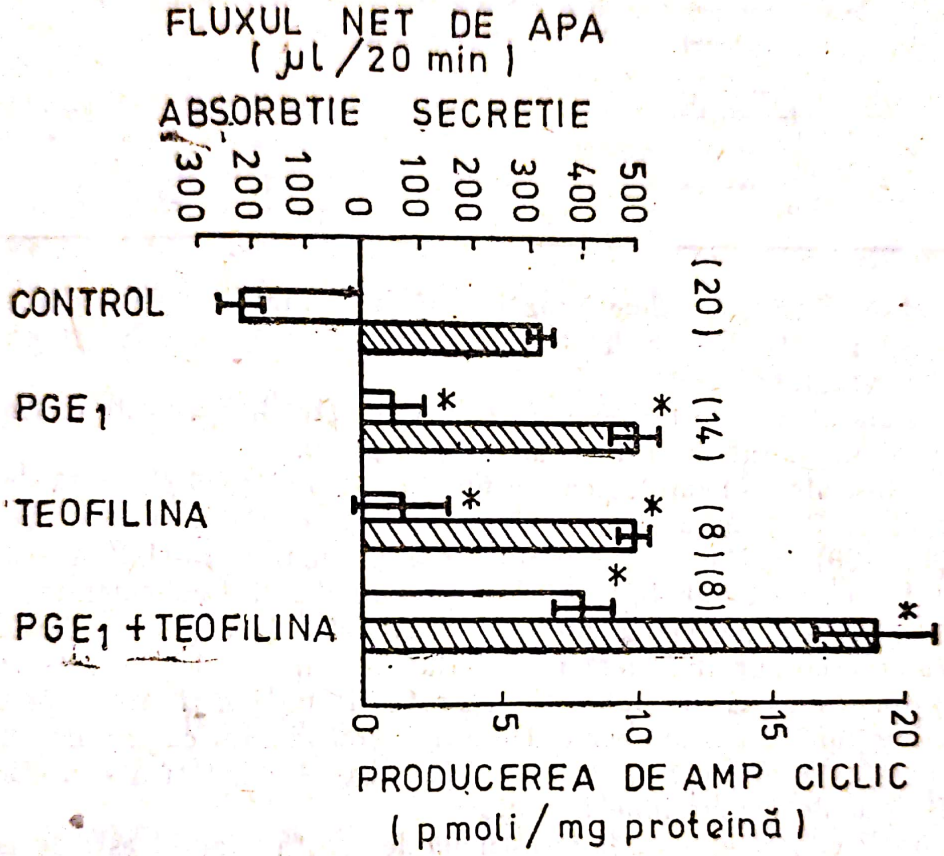


Fig. 27 — Influenţa teofilinei asupra efectului PGE_1 de creştere a concentraţiei de AMP-ciclic pe jejunul de şobolan (după Beubler şi Lernbeck)

Studii personale tind să arate că pentru producerea contracţiei intestinale de către unele antibiotice şi Nistatin MC este nevoie de un anumit nivel al sintezei prostaglandinice în intestin, incubarea cu indometacin diminuînd mult aceste contracţii (217, 218, 219).

Ligumsky şi colab. (178) arată că papaverina (10—100 µg/ml) stimulează sinteza de PGE_2 în mucoasa gastrică, efect independent de acţiunea ei de inhibare a fosfodiesterazei. Creşterea sintezei de PGF_2 ar putea să explice efectul favorabil al papaverinei de mult administrată în ulcerul gastric şi duodenal dar fără justificare farmacologică.

Efectele unor substanţe asupra sintezei de PGE_2 în mucoasa gastrică este prezentat în tabelul Nr. 38 (după Ligursky şi colab.) (178).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL NR. 38

EFECTUL UNOR SUBSTANȚE ASUPRA SINTEZEI DE PGE_2 ÎN MUCOASA GASTRICĂ (DUPĂ LIGURSKY ȘI COLAB.) (178)

Substanța	Acumularea de PGE_2 ng/mg mucoasă gastrică/22 ore
Control	7,0 ± 0,5
Secretina (1 μ/ml)	7,3 ± 0,8
Insulina (1 μ/ml)	7,4 ± 0,9
Indometacinul (10 μg/ml)	0,5 ± 0,06
Izobutilmetilxantina (100 μg/ml)	11,5 ± 0,6
Papaverina (1 μg/ml)	5,6 ± 0,7
Papaverina (10 μg/ml)	14,5 ± 1,5
Papaverina (100 μg/ml)	24,3 ± 2,5

Se observă că izobutilmetilxantina, și ea un inhibitor de fosfodiesterază, are un efect mult mai slab decît papaverina în ceea ce privește stimularea sintezei prostaglandinice.

Vom aminti pe scurt cîteva afecțiuni digestive în care este încriminat un dezechilibru în metabolismul autacoizilor lipidici.

În colita ulcero-hemoragică s-a identificat o sinteză crescută de prostaglandine (124, 125) iar asulfidina și sulfasalazina inhibă sinteza prostaglandinică (99, 100). Sulfasalazina inhibă însă și enzima 15-OH prostaglandindehidrogenaza care catabolizează prostaglandinele. Noi considerăm că, avînd în vedere procesul patogenic mixt de inflamație și agresiune imunologică, antiinflamatoarele suprimă elementele inflamației iar efectul terapeutic benefic al 16, 16-dimetil PGE_2 ar putea fi datorat atît unei acțiuni citoprotectoare cît și unei acțiuni imunosupresive. De altfel, considerăm că sporirea nivelului sintezei prostaglandinice ar putea avea în această boală și o semnificație de protecție față de o agresiune imunitară.

În boala celiacă eliberarea intestinală de prostaglandine este de asemenea crescută (255).

Diareea din neoplazii, sindromul de intestin instabil din sindromul postdiaree etc., se datorește și ea unei hiperproducții prostaglandinice (233, 141).

C) MUSCULATURA NETEDĂ RESPIRATORIE

Sinteza și eliberarea de prostaglandine la nivel pulmonar în diverse situații au fost observate de mulți autori (247, 180, 117, 236).

Orehek și colab. (236) arată că prostaglandinele E și F se sintetizează și se eliberează la nivelul musculaturii netede traheale ele jucînd un rol în menținerea tonusului acestei musculaturi.

Prostaglandinele E relaxează musculatura netedă traheală contractată de 126 mMK^+ la concentrații de 10—50 ng/ml. Pretratamentul cu fentolamină (1 μg/ml), propranolol (1 μg/ml) sau atropină (1 μg/ml) nu influențează acțiunea prostaglandinică (331).

Farmer și colab. (77) arată că indometacinul în concentrații de 1,6 μg/ml (sau mai mari) reduce tonusul muscular traheal (77). Aspirina 5 — 20 μg/ml reduce și ea acest tonus muscular.

PGF_2 alfa produce bronhoconstricție. La animalul normal sensibilitatea la PGE_2 exogenă a musculaturii netede respiratorii este mai mare decît sensibilitatea aceleiași musculaturi la PGF_2 alfa.

Dawson și colab. (63) au demonstrat că 15-ceto-PGF_2 alfa, principalul metabolit al PGF_2 alfa este și el o substanță puternic bronhoconstrictoare. Metaboliții prostaglandinelor E_2 și E_1 (15-ceto-PGE_2 și 15-ceto-PGE_1) sînt și ei activi (bronhodilatatori) dar mult mai slabi decît prostaglandinele din care provin (331).

Horton și Jones (235) au arătat că și prostaglandinele E sînt bronhodilatatoare arătînd că atît PGA_1 cît și prostaglandinele E inhibă contracția musculaturii netede respiratorii dată de acetilcolină. PGA_1 este în această direcție de circa 30 ori mai puțin activă decît PGE_1 (59).

Sweatman și Collier (296) au arătat în 1968 că și în ceea ce privește musculatura netedă bronho-traheală umană PGE_1 și PGE_2 au acțiune relaxantă iar PGF_2 alfa acțiune constrictoare. Rosenthal și colab. (263) au observat că doze de PGE_2 de 4—8 μg/Kg i.v. previn complet bronhoconstricția dată de bradikinină, serotonină și histamină la cobai.

Acțiunea bronhodilatatoare a PGE_1 (sub formă de aerosoli) este de 10 — 100 ori mai intensă decît a izoprenalinei (59). Dawson și colab. (64), Gryglewski și colab. (108) au identificat după 1976 prostaciclina la nivel pulmonar. PGI_2 este o substanță bronhodilatatoare activă. Bronhoconstricția dată de PGF_2 alfa sau alți metaboliți bronhoconstrictori este inhibată de PGI_2. Prostacilina este mult mai activă decît metabolitul ei 6-ceto-PGF_1 alfa (322). Aerosolii cu o soluție 2‰ de PGI_2 prelungesc cu 100% timpul de protecție față de bronhospasmul histaminic.

Burka și Garland (33) arată că PGI_2 inhibă semnificativ bronhoconstricția realizată SRS-A (LTC_4). Relaxarea bronșică dată în această situație de 6-ceto-PGF_2 alfa este de 140—217 ori mai slabă decît cea dată de PGI_2.

Tromboxanii au fost și ei identificați la nivel bronhopulmonar (113, 133). $T \times A_2$ este una dintre cele mai puternice substanțe bronhoconstrictoare din natură, intensitatea acțiunii sale fiind întrecută doar de LTC_4. Pulmonul este unul dintre organele bine echipate cu tromboxansintetaza microzomială convertind o proporție mai mare din PGH_2 în $T \times A_2$ (110). Efectul bronhoconstrictor al $T \times A_2$ este de circa 37 ori mai intens decît al PGH_2. $T \times A_2$ este de 573 ± 272 ori mai activ bronhoconstrictor pe traheea de cobai decît PGF_2 alfa și de circa 668 — 960 de ori mai activ decît acidul arahidonic (care nu acționează de fapt în acest caz prin el însuși ci se transformă în metaboliți lipidici).

Hamberg și colab. (111) demonstrează că PGG_2 și PGH_2 au o acțiune de creștere a presiunii aeriene intrapulmonare de 8 — 11 ori.

Leucotrienele sînt cele mai puternic bronhoconstrictoare. SRS-A (identificată ca LTC_4) este factorul principal ce dă bronhoconstricția din anafilaxie. Și hidroperoxizii lipidici sînt bronhoconstrictori (1). Implicarea prostaglandinelor în patogenia astmului bronșic uman a fost mult discutată. La astmatici se constată că atît alergenii inhalați ((ig. nr. 28) cît și carbacolul (fig. nr. 29)

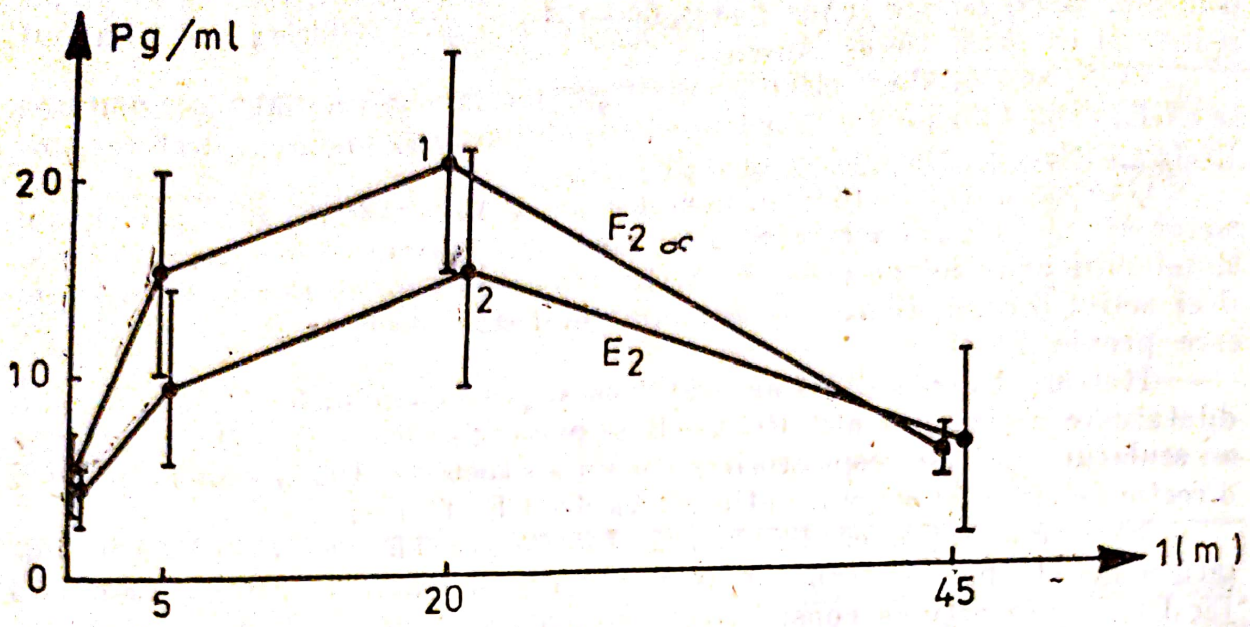


Fig. 28— Influența alergenilor asupra sintezei de PGF_2 alfa și PGE_2 (după Chaintreuil și colab.)

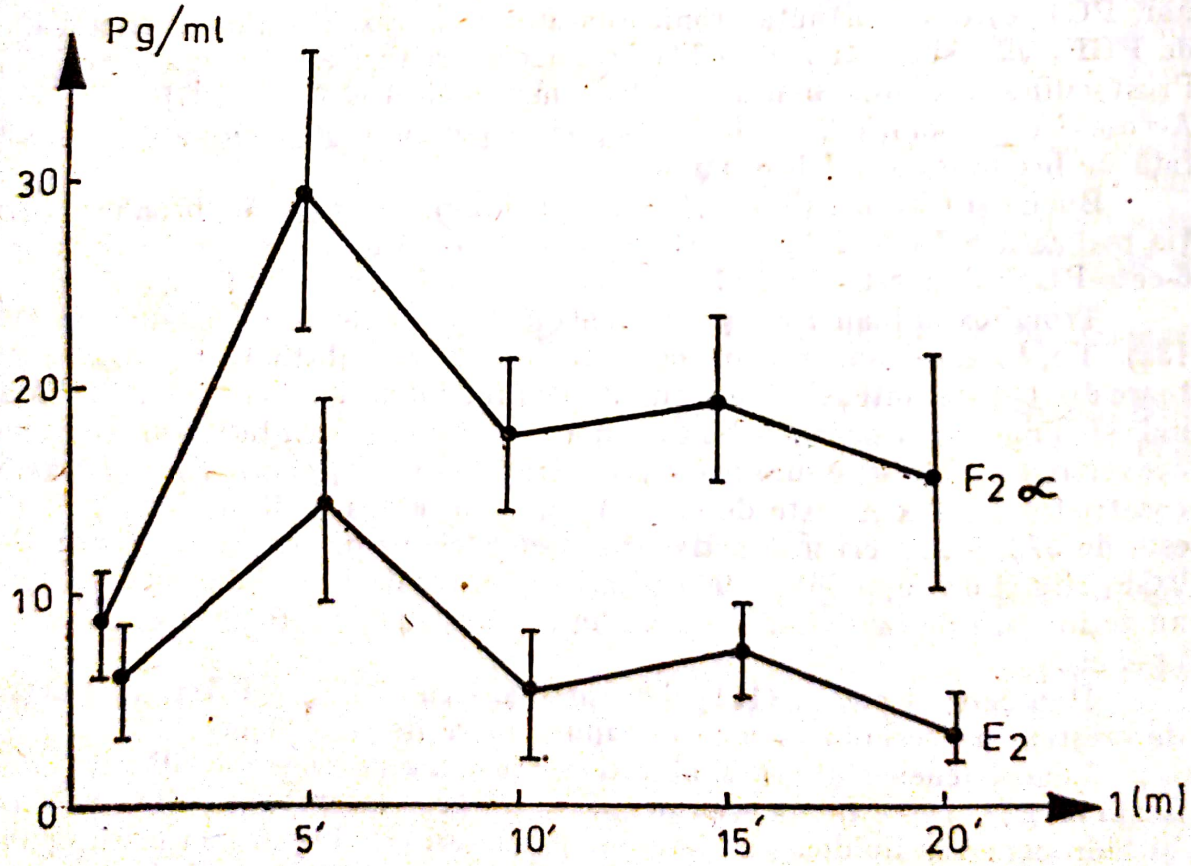


Fig. 29 — Efectul carbocolului asupra sintezei bronhopulmonare de PGF_2 alfa (după Chaintreuil și colab.)

cresc mai mult sinteza pulmonară de PGF_2 alfa bronhoconstrictoare decît pe ceea de PGE_2.

Hyman și colab. (140) arată că PGI_2 joacă un rol reglator în eliberarea de SRS-A în pulmon ceea ce întărește ideea că lipidele biologic active se comportă ca un sistem de antacoizi cu rol bioreglator. Leucotrienele și tromboxanii sînt în lumina datelor actuale principalii factori bronhoconstrictori din astmul bronșic. Aceasta explică și insuccesul terapeutic cu inhibitoare ale receptorilor histaminici H_1 în această boală.

Karim și colab (151) arată că pentru acțiunea bronhodilatatoare a PGE_1 și E_2 este esențială gruparea 9-ceto. Reducerea ei la 9 alfa-OH duce la compuși bronhoconstrictori. Pe de altă parte 9-deoxi PGF_2 este de 20 ori mai activă în contractarea musculaturii netede respiratorii decît PGF_2 alfa. Gruparea -OH din poziția 11 din molecula prostaglandinelor E este și ea importantă pentru acțiunea bronhodilatatoare. Compușii 11-deoxi PGE_1 și 11-deoxi PGE_2 nu sînt bronhodilatatori ci din contra slab bronhoconstrictori.

Metilarea grupului 15-OH din structura prostaglandinelor E mărește rezistența la degradarea metabolică și intensitatea acțiunii bronhodilatatoare Modificarea structurii prostaglandinelor E la carboni 16 și 17 reduce acțiunea bronhorelaxantă. Compușii 16, 16 dimetil 16 fenoxi PGE_1 și 17 fenil PGE_1 produc contracții ale musculaturii netede respiratorii umane. Compușii derivați din PGF_2 alfa cu modificări structurale la carboni 15, 16, 17 sînt puternic bronhoconstrictori.

9-deoxi-15 metil PGE_1 este mai puternic bronhoconstrictor decît 9-deoxi PGE_1. La fel 15 și 16-metil-11-deoxi $PGE_1(E_2)$ sînt compuși mai puternic bronhocontractanți decît 11-deoxi derivații. Derivatul 11-deoxi-16 fenoxi-17, 18, 19, 20 tetranor PGE_2 este de 900 ori mai puternic bronhoconstrictor uman decît PGF_2 alfa.

6-ceto PGE_1 are un efect slab la nivel bronho-traheal 4, 5, 6 trinor-3, 7-inter-m-fenilen PGE_1 metil esterul are o activitate bronhodilatatoare de circa 50% din cea a PGE_1.

Substituirea grupării 9-ceto cu 9-metilen (ducînd la compuși de tipul 9-deoxi-9 metilen-4, 5, 6 trinor-3, 7 inter-m-fenilen-3 oxa PGE_1) reduce acțiunea bronhorelaxantă (tabel nr. 39 după Karim și colab. (151).

Administrarea terapeutică a unor prostaglandine E la on este diminuată din cauza efectului iritant pe care-l au cu aceste prostaglandine pe căile aeriene superioare, provocînd tuse și strănut. Prostaglandinele B_1, B_2 și PGF_1 alfa sînt (în proporție diferită) bronhoconstrictoare la om (186, 288). Endoperoxizii intermediari și analogii sintetici ai lor produc bronhoconstricție (Fig. nr. 30 după Moreta și colab.).

O serie de substanțe bronhoconstrictoare cum este histamina își exercită o parte din acțiunea lor prin stimularea sintezei de $T \times A_2$ (92). De aceea considerăm că administrarea unor inhibitori de tromboxansintetază poate fi un tratament (asociat) valoros în unele cazuri de procese anafilactice la om. Date personale (213, 214, 215) arată că timpul de bronhoprotecție față de bronhospasmul histaminic la cobai dat de unii derivați teofilinici hidrosolubili cum sînt oxifilina și deprofilina este prelungit de imidazol și derivați ai săi (inhibitori de tromboxansintetază).

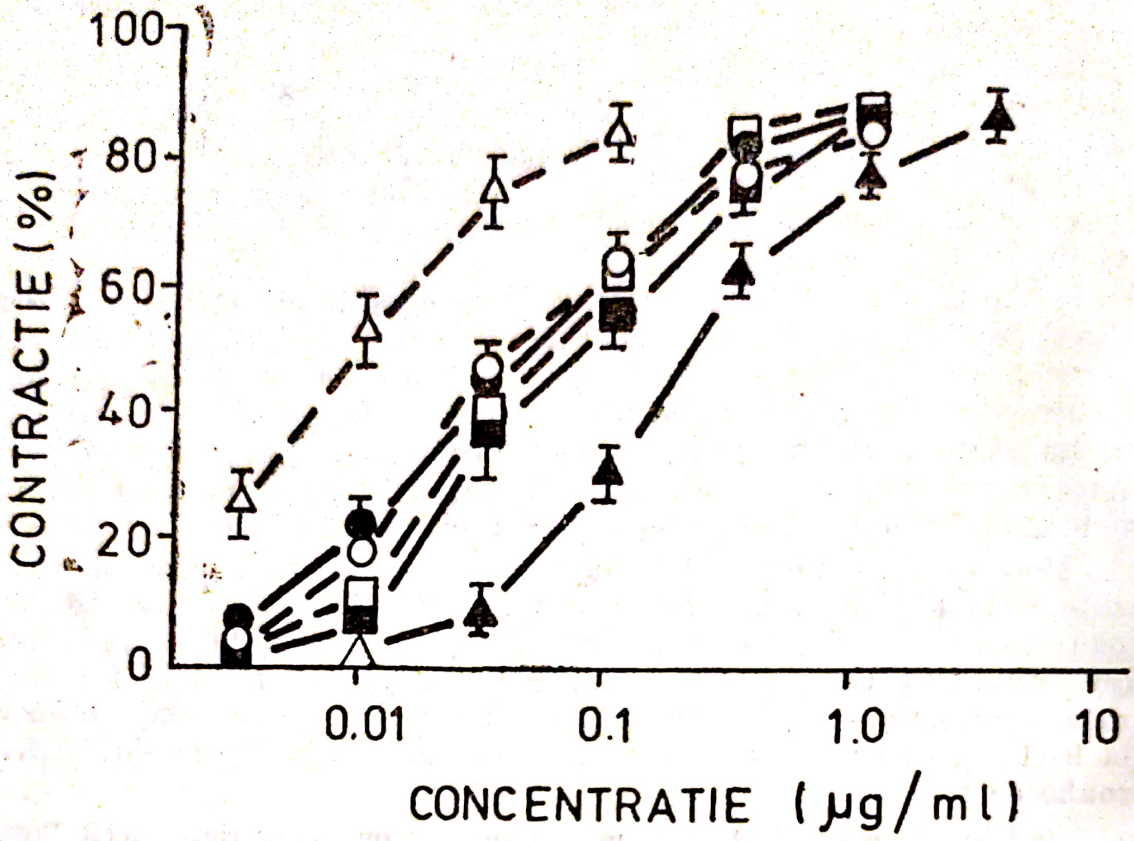


Fig. 30 — Efectul endoperoxizilor intermediari și analogilor lor sintetici pe musculatura bronșică (după Morita și colab.)

○—○ Analog I
●—● Analog II
△—△ Analog III
□—□ Analog IV
■—■ Analog V
▲—▲ Analog VI

TABELUL NR. 39

EFECTUL UNOR PROSTAGLANDINE ȘI DERIVAȚI SINTETICI AI PROSTAGLANDINELOR LA NIVELUL ARBORELUI RESPIRATOR (DUPĂ KARIM ȘI COLAB.) (151)

Prostaglandina sau derivatul ei	Efectul farmacologic	Potența relativă		
		traheală	Musc. bronșică	Musc. bronșiolară
1	2	3	4	5
PGE_1	relaxare	1	1	1
PGE_2	relaxare	0,60	0,95	0,80
FGF alfa	contr.	0,55	0,60	0,45
PGF_2 alfa	contr.	1	1	1
PGI_1	contr.	0,80	0,1	0,27
PGB_1	contr.	0,34	1,4	1
PGB_2	contr.	1,6	1,4	3

1	2	3	4	5
PGD_2	contr.	1,8	2,4	2,6
9-deoxi-9 metilen – PGE_2	contr.	0,07	0,01	0,68
9-deoxi-PGE_2	contr.	10,83	12,38	20,79
11-deoxi-PGE_1	contr.	0,65	1,90	2,81
11-deoxi-15(S)-metil-PGE_1	contr.	3,60	4,87	5,46
11-deoxi-16,16 dimetil-PGE	contr.	41,85	64,5	53,45
11-deoxi-PGE_2	contr.	19,09	29,16	5,46
11-deoxi-15(S)-15 metil PGE_2	contr.	55,80	106,20	30,48
11-deoxi-16,16 dimetil PGE_2	contr.	289,4	917,8	324,38
11-deoxi-16 fenoxitetranor PGE_2	contr.	229,4	416,3	357,2
15(S).15 metil PGE_1	contr.	0,007	0,07	0,06
16,16 dimetil PGE_1	contr.	1,98	3,11	5,7
15(S)-15 metil PGE_2	contr.	0,39	0,45	0,57
16,16-dimetil PGE_2	contr.	6,33	11,04	30,30
17 fenil PGE_2	contr.	0,10	0,36	0,35
6-ceto-PGE_1	relaxare	0,7	0,8	0,75
4,5,6-trans-3,7, inter-m-fenile n-PGE_1-metil ester	relaxare	0,47	0,66	0,62
4,5,6-trinol-3-7 inter-m-fenilen 3-oxa PGE_1-metil ester	relaxare	6,82	1,28	0,58
PGI_2	relaxare	3,56	4,33	1,26
6-ceto PGF_1 alfa	inactiv			

* Pentru efectul relaxant, potența PGE_1 a fost considerată egală cu 1 ;
* Pentru efectul contractant potența PGF_2 alfa a fost considerată egală cu 1.

Diverși derivați prostaciclinici au dat rezultate bune în tratarea unor pacienți cu astm bronșic, costul acestor preparate rămînînd încă ridicat.

Lipidele biologic active de la nivel bronșic pulmonar, precum și cele identificate de noi la nivelul sistemului surfactant alveolar (266, 267, 268, 265) au un rol modulator integrator la nivelul aparatului respirator.

D) MUSCULATURA APARATULUI GENITA L

Identificate inițial la nivelul plasmei seminale, prostaglandinele au fost ulterior dozate în toate segmentele aparatului genital masculin și feminin. În legătură cu acțiunea lor asupra musculaturii netede genitale feminine s-a făcut un număr foarte mare de studii.

Asupra uterului negravid prostaglandinele E au la cele mai multe specii (și la om) un efect de reducere a tonusului și peristalticii (spirale de miometru izolat) (34, 35, 275). Prostaglandinele din grupele A și B au un efect mai slab decît prostaglandinele E (36).

PGF_2 alfa este un puternic contractant al miometrului negravid. efectul ei fiind mult mai puternic decît cel al PGF_1 alfa (246, 152).

Asupra uterului gravid, toate prostaglandinele exercită o acțiune contractilă mai mult sau mai puțin intensă.

„In vivo" pragul de activitate al PGE_1, la femeie, este de 50 — 200 ug i.v. pentru a crește tonusul uterin. Karim (150) în 1971 a arătat că administrarea intravaginală de ovule cu PGF_2 alfa determină creșterea contracțiilor uterului gravid și negravid deschizînd una dintre perspectivele terapeutice de care au beneficiat deja multe mii de femei și anume administrarea intravaginală de prostaglandine și derivați ai lor.

Efectul contracturant al PGF_2 alfa pe uterul gravid în primul trimestru de sarcină este de circa 3 ori mai intens decît efectul (la concentrații egale) pe uterul negravid.

Creșterea concentrației PGF_2 alfa spre sfîrșitul sarcinii și în timpul travaliului joacă un rol principal în contracțiile uterine puternice din timpul expulziei copilului. Nivelul PGF_2 alfa este de circa 1 000 ori mai mare în plasma uterină a femeii în timpul travaliului decît la femeia negravidă. Cantitatea de GF_2 alfa în sîngele utero-ovarian a fost de 464 ± 37 ng în ziua a 18-a a ciclului și de 22688 ± 1772 ng în ziua a 18-a sarcinii (335). La nivelul corio-amniotic există o cantitate mare de acid arahidonic în fosfolipide și se crede că eliberarea lui joacă un rol în producerea cantităților mari de prostaglandine din timpul travaliului (341). Nivelul unuia dintre metaboliții PGF_2 alfa și anume 14 dihidro-PGF_2 alfa crește de 10 — 30 ori în plasma sanguină uterină imediat înaintea declanșării travaliului față de nivelul de la femeia negravidă, atingînd înaintea nașterii 267—942 pg/ml (103).

Tromboxanii și prostaciclina au fost identificați la nivelul microzomilor deciduali și în miometru de Williams și Downing (329), Williams și colab. (328) și Fenwick și colab. (80).

S-a arătat că producerea de prostaglandine și prostaciclină crește mult la nivelul cervixului uterin cînd începe nașterea și se consideră că aceste lipide joacă rolul principal în dilatarea cervicală. Mackenzie și Embrey (183) consideră că în dilatarea cervicală PGE_1 și E_2 ar fi cele mai eficiente.

Diverși autori au arătat că administrarea de indometacin prin inhibarea puternică a sintezei miometrale de prostaglandine prelungesc nașterea (329, 327) iar Cohen și Pollet (46) ajung la ideea de a putea preveni nașterea prematură cu antiinflamatoare nesteroidale. PGE_2 determină o sporire a conținutului în AMP ciclic al miometrului prin stimularea adenilatciclazei, la fel cu PGI_2 (114, 316, 315). Prostaglandinele și prostaciclina acționează pe receptori diferiți la nivel miometrial. Tougui și colab. (309) arată că expunerea miometrului la PGE_2 sau izoproterenol atenuează răspunsul adenilatciclazei miometrale și creșterea sintezei de AMP-ciclic la administrarea de prostaciclină.

Diverse traume uterine stimulează reacția celulară deciduală stimulînd și sinteza de prostaglandine și PGI_2.

Jonsson și colab. (145) au dovedit că principala responsabilă pentru reacția deciduală produsă prin administrare experimentală intrauterină de ulei este PGI_2. Tranilcipromina 20 mg/Kg intraperitoneal care blochează selectiv prostaciclinsintetaza nu influențează sinteza de prostaglandine dar blochează reacția deciduală.

Kennedy și Zamecnik (155) a arătat că la locul de implantare a oului în mucoasa uterină se sintetizează în exces PGI_2. Mișcările cililor joacă un rol cunoscut de transport al oului la nivelul trompei uterine. Se consideră că prostaglandinele sînt implicate în acest proces.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL NR. 40

CONCENTRAȚIILE UNOR PROSTAGLANDINE ÎN UTERUL DE ȘOBOLANCĂ (DUPĂ POYSER ȘI SCOTT) (250)

PG (concentrația în ng/100 mg țesut)	Ziua din ciclu			
	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4
Uter				
6-ceto-PGF^1 alfa*	3,8 ± 0,8	3,6 ± 0,7	2,4 ± 0,2	1,5 ± 0,4
PGF_2 alfa	1,9 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ±0,1	1,6 ± 0,2
PGE_2	0,32 ± 0,1	0,25 ± 0,04	0,29 ± 0,03	0,18 ± 0,02
Ovar				
6-ceto-PGF_1 alfa	5,8 + 1,1	4,4 ± 0,3	2,7 ± 0,7	3,1 ± 0,8
PGF_2 alfa	2,1 ± 0,2	1,3 ± 0,3	0,82 ± 0,07	1,2 ± 0,2
PGF_2	3,9 ±1,5	0,92 ± 0,46	0,29 ± 0,03	0,26 ± 0,03

* 6-ceto-PGF_1 alfa a fost dozată ca exprimînd cantitatea de PGI_2

Poyser și Scott (250) arată că principalul autacoid ce ia naștere din acidul arahidonic la nivelul miometrului de șobolan este PGI_2 urmată de PGF_2 alfa, PGE_2 și PGD_2. Producția de tromboxani este scăzută. Metabolizarea PGF_2 alfa în uter este redusă. Concentrațiile diverselor prostaglandine în uter și ovar sînt prezentate în tabelul Nr. 40 (după Poyser și Scott) (250).

Raportul dintre sinteza celor 4 lipide biologic active a fost relativ constant și anume PGI_2/PGF_2 alfa/PGD_2/PGE_2 = 12/3/2/1. Alți autori au găsit la diferite specii alte concentrații prostaglandinice și alte raporturi dintre concentrațiile altor lipide în uter.

Saksena și colab. (271) au arătat că nivelul PGF_2 alfa în plasma venoasă uterină este mai mare în diestru decît în estru la șobolan.

În ovarul uman PGI_2 este principalul autacoid lipidic produs cantitățile de PGE_2 și PGF_2 alfa fiind mici (177). În corpul luteal însă principalul lipid produs pare a fi PGE_2 (la om și PGI_2 la cal) (294).

Nathanielz (208) arată că estrogenii stimulează iar progesteronul deprimă sinteza miometrială de prostaglandine.

Receptorii prostaglandinici nu sînt în mod uniform distribuiți la nivelul aparatului reproducător feminin, aceasta în strînsă legătură cu rolul prostaglandinelor la diverse segmente ale acestui aparat. Astfel, deoarece PGF_2 alfa joacă un rol deosebit în luteoliză la nivel ovarian. s-au descoperit receptori numeroși cu mare specificitate pentru această prostaglandină (251, 253, 254). Numărul acestor receptori variază în cursul ciclului ovarian. Interesant este fenomenul descris de Müller și colab. (203) care arată că aceste variații în numărul receptorilor pentru PGF_2 alfa dispar dacă sinteza prostaglandinică este inhibată cu indometacin.

Variațiile numărului de receptori ovarieni în cursul ciclului estral este arătat în fig. nr. 31 (după Miller și colab.) (203).

Producerea contracției uterine de către oxitocină s-a demonstrat că necesită stimularea sintezei miometriale de prostaglandine și este foarte mult deprimată de indometacin.

Studii personale au arătat că și pentru contracția uterină dată de morfină, maleat de ergometrină maleat de metil ergometrin, unele antibiotice, angioteurina I este necesară o sinteză prostaglandinică miometrială și că indometacinul deprimă foarte mult răspunsul contractil (71, 216, 220) (5 — 10 (mg/ml).

Dusting și Mullins (73) arată că angiotensinele (70, 72, 72) stimulează și sinteza prostaciclinei la nivel vascular.

Whaley E.T. (325) demonstrează că, dacă se inhibă ciclooxigenaza cu indometacin, contracția-uterină dată de bradikinină este mult redusă.

Prostaglandinele și derivații lor sintetici au numeroase aplicații terapeutice la nivelul aparatului genital feminin și îndeosebi pentru inducerea travaliului, combaterea postmaturității, provocarea avortului în primul și al doilea trimestru de sarcină, evacuarea molei hidatiforme și a fătului mort în uter. Pentru prima dată în 1967 Bygdeman și colab. (38) au administrat PGE_1 0,6 — 0,8 µg / min intravenos unui număr de 4 femei cu sarcină la termen declanșînd travaliul.

În 1969 Karim (148, 149) a utilizat PGE_2 în inducerea travaliului.

Bygdeman și colab. (37) au provocat în. 1968 avort cu PGE_1 și PGE_2 intravenos (0,6 — 08, mg/min) unor femei cu sarcină de 16 săptămîni.

Karim și Sharma (153) provoacă pentru prima dată avort cu PGE_2 și PGF_2 alfa administrate intraamniotic. Tot în 1971 Karim provoacă avort la 45 femei administrînd intravaginal PGE_2 (sub formă de ovule și comprimate vaginale).

Se apreciază azi, după ce zeci de mii de femei au primit terapie cu prostaglandine că acestea sînt superioare oricărei alte metode de producere a avortului atît în primul cît și în al doilea trimestru de sarcină. În plus efectele secundare sînt minore (greață, hipertermie, diaree).

Deosebit de eficiente sînt prostaglandinele și derivații lor sintetici în producerea avortului în primele săptămîni de sarcină. Astfel de exemplu Csapo și colab. (58) obține rezultate cu sulproston (16-fenoxi-co-17, 18, 19, 20 tetranor PGE_2-mezilsulfamida) în 92% din cazurile tratate (cînd femeile aveau o întîrziere medie de ciclu de 17 zile).

Studiile privind acțiunea autacoizilor lipidici asupra musculaturii netede a aparatului genital masculin sînt mai puține decît cele făcute la nivelul aparatului genital feminin.

Plasma seminală rămîne cel mai bogat în prostaglandine dintre toate lichidele și țesuturile biologice.

Prostaglandinele au un efect de a produce contracția capsulei testiculare, a vaselor deferente și a veziculelor seminale (279, 123, 290, 260).

Sturde (293) susține că nivelul sintezei de prostaglandine în veziculele seminale este dependent de nivelul androgenilor.

La om, concentrațiile spermatice de prostaglandine ar fi după Templeton și colab. (302) circa 272 µg/ml prostaglandine E_1 și E_2 și de 53 — 1 094 µg/ml derivați 19-hidroxilați ai acestor prostaglandine. ceea ce conduce către ideea că uneori derivații 19-hidroxilați sînt de fapt cele mai abundente lipide biologic active din plasma seminală umană.

La indivizii nefertili acest nivel scade. ceea ce implică prostaglandinel în fertilitatea masculină.

Scanned with OKEN Scanner

În veziculele seminale s-au identificat şi alţi autacoizi lipidici cum este €-ceto-PGF$_1$alfa (45).

Mişcarea cililor căilor genitale mascul ne este foarte importantă alături de contracţia capsulei. Este foarte importantă alături de contracţia capsulei testilculare pentru deplasarea spermatozoizilor (115. 86).

Buhrley şi Ellis (28) au arătat că prostaglandinele influenţează contracţia tubilor seminali şi deplasarea spermatozoizilor.

PGF$_2$alfa (10^{-9} — 10^{-5} M) creşte frecvenţa contracţiilor tubilor seminiferi iar PGE$_2$ scade frecvenţa de contracţie şi tonusul tubilor seminiferi (78). GMP-ul ciclic creşte frecvenţa de contracţie dar diminuă amplitudinea contracţiilor tubilor seminiferi.

Există numeroase alte date despre implicaţiile lipidelor biologic active ce depăşesc cadrul acestei lucrări unele putînd fi consultate în articole şi monografii ce au apărut şi în limba română (245, 301, 211, 212. 209, 210).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL V

MEDICAȚIA MUSCULATURII NETEDE RESPIRATORII

Morbiditatea prin boli bronhopulmonare, între care astmul bronșic ocupă un loc important, a crescut neîncetat în ultimele decenii. Astmul se întîlnește la toate vîrstele, uneori la copii, cu o incidență superioară la adulți.

În țara noastră, Popescu și colab. (citați de Ivan și colab.) (26) au găsit în mediul urban astm bronșic la circa 2% dintre copiii de 6 — 14 ani. În unele zone ale țării, cum sînt Petroșani și Brașov, astmul bronșic la copiii de 7 — 14 ani se situează cu o incidență de 2 — 3,4%

În cadrul noțiunii de bronhopneumopatie obstructivă cronică, entitate ce grupează bronșita cronică, astmul bronșic și emfizemul pulmonar se produc numeroase intricări între cele trei afecțiuni menționate punînd diferite probleme terapeutice.

Dintre afecțiunile bronhopulmonare în care disfuncția musculaturii netede traheo-bronșice este major implicată locul, principal îl ocupă astmul bronșic, boală cu o mare prevalență în populație.

Numărul bolnavilor astmatici (cu diverse forme de astm bronșic) variază între 1 și 3% din numărul populației în multe țări (SUA, Elveția, Marea Britanie etc.) iar în România este cuprinsă între 0,3 — 1,9% cu variații de la județ la județ (44).

Astmul bronșic a fost cunoscut încă din antichitate atît de medicina indiană și a Orientului îndepărtat cît și de școlile medicale greco-romane. Hipocrat se referea la astmul bronșic în cîteva aforisme; Aretaeu din Cappadocia descrie destul de corect și complet clinica astmului bronșic iar Galenus căuta în secolul al II-lea al erei noastre să producă astm bronșic experimental.

În secolul al XIX-lea s-au fundamentat elementele de clinică și s-au emis diferite ipoteze patogenice. În această perioadă o contribuție deosebită la cunoașterea bolii au avut-o Floyer, Layden, Charcot, Curschmann, Elioston, Tronsscani, Saleter etc. (48).

În secolul nostru, după ce s-a descris anafilaxia și s-a introdus termenul de alergie de von Pirquet cercetătorii s-au apropiat pas cu pas de o explicație științifică cît mai completă a etiopatogeniei astmului bronșic boală despre care s-a spus ca și despre ulcerul gastric că este „un teren de iluzii terapeutice".

Rolul important al alergiei în patogenia-astmului bronșic a fost afirmat la începutul secolului al XX-lea de Schittenhelm și Melzer. El este azi larg acceptat. După Rackemann (citat de Negoiță și colab.) (44) astmul bronșic se clasifică în:

— astm bronșic extrinsec în care rolul etiologic principal îl au alergenii exogeni ;

— astm bronșic intrinsec în care rolul principal revine unor elemente ce se găsesc în interiorul corpului bolnavului (exemplu : infecții ale căilor aeriene)

Frecvent întîlnim asocierea factorilor endogeni și exogeni ajungîndu-se la forme intricate. În ceea ce privește elementele umorale ce sînt implicate puternic, în bronhoconstricție s-au făcut progrese considerabile în ultimele decenii. Astfel, inițial, singura incriminată a fost histamina eliberată din degranularea mastocitară, antihistaminicele H_1 fiind o dezamăgire în ceea ce privește rezultatele obținute în tratamentul astmului bronșic. Ulterior s-a dovedit implicarea kininelor plasmatice, și mai ales a factorilor lipidici cum sînt endoperoxizii intermediari, leukotrienele, unii hidroperoxizi lipidici, PGF_2 alfa și principalul ei metabolit 15-ceto-PGF_2 alfa.

Ca forme clinice întîlnim un astm cu crize de dispnee paroxistică și perioade de respirație relativ normală între crize și o formă cu dispnee continuă. Mai există și astmul bronșic de efort ce apare la finalul unui efort fizic mare.

Starea de rău astmatic („status asmaticus") este cea mai severă formă clinică de astm bronșic. Se caracterizează prin asocierea unor semne de insuficiență respiratorie acută cu severe tulburări hemodinamice. Criza-durează mult timp, depășind 48 de ore și nu cedează la medicația antiasmatică obișnuită.

Medicația astmului bronșic cuprinde medicamente ce acționează asupra musculaturii netede bronșice precum și medicamente care au alte puncte de impact. În general, toate aceste medicamente se pot împărți în :

a) medicația principală a astmului bronșic incluzînd :
1. beta-stimulente adrenergice
2. derivați xantinici
3. corticosteroizi (19)
4. inhibitoare ale degranulării mastocitare
5. parasimpatolitice

b) medicație accesorie
1. antitusive
2. antibioterapia infecțiilor aeriene superioare
3. fluidifiante ale secreției bronșice
4. hidratarea bolnavului
5. oxigenoterapie etc.

La acestea se adaugă desensibilizarea în cazul astmului alergic la care prin „anamneză polițistă" s-a identificat alergenul.

Scoaterea bolnavului din mediul alergizant, schimbarea locului de muncă și în unele cazuri a alimentației și climatului psihic în care trăiește pot constitui măsuri tot atît de importante ca și medicația.

Dintre grupele de medicamente enumerate anterior, se adresează direct musculaturii netede bronșice :
1. beta-stimulentele andrenergice
2. derivații xantinici
3. parasimpaticoliticele

și indirect, prin diminuarea eliberării unor factori bronhoconstrictori, acționează inhibitorii degranulării mastocitare.

A. BETA-STIMULANTELE ADRENERGICE

Inițial s-au utilizat beta-stimulante nespecifice ca izoprenalina (Isuprel®, Bronhodilatin®, sau adrenalina dar tendința modernă este de a utiliza beta$_2$-stimulante specifice, fapt justificat de observațiile ce arată că la nivelul musculaturii bronșice se găsesc receptori beta$_2$-adrenergici (aproape în exclusivitate) și de faptul că beta-stimulantele ce acționează și pe beta$_1$-receptori influențează puternic cordul, crescînd frecvența cardiacă și consumul de oxigen al miocardului și declanșînd aritmii pe cordul ischemic.

Adrenalina care acționează atît pe alfa cît și pe beta$_1$ și beta$_2$-receptori este și ea utilizată în tratamentul astmului bronșic avînd aceleași dezavantaje ca și izoprenalina.

În 1969, Assem și Schild (3) au susținut că adenalina ar acționa favorabil în astm și prin reducerea eliberării de histamină indusă de alergeni. Adrenalina crește și frecvența respiratorie. Se utilizează sub formă injectabilă (soluție 1‰).

Izoprenalina a fost introdusă în studii farmacologice și apoi și clinice din 1940. Relaxează toate musculaturile netede dar efectul cel mai puternic îl are asupra musculaturii netede, bronșice și a celei digestive. Este bine absorbită (sublingual). Se poate utiliza și sub formă de aerosoli sau în administrare parenterală. Este metabolizată mai ales hepatic îndeosebi sub acțiunea COMT (catecoloximetiltransferaza) (22). Este un substrat slab pentru MAO (monoaminoxidaza).

Dintre efectele secundare întîlnite chiar și la indivizi fără nici o afecțiune cardiovasculară menționăm cefalee, palpitații, tahicardie, tremurături, grețuri etc.

Izoprenalina crește VEMS-ul, raportul VEMS/CV și diminuă volumul rezidual (61).

Sublingual se administrează o doză zilnică 5 — 15 mg izoprenalină. Se pot face și inhalații de 3 ori/zi cu soluție 1%. Abuzul de izoprenalină ca și de alte simpaticomimetice poate precipita starea de rău astmatic.

Efedrina este un compus activ identificat în planta Ephedra vulgaris și apoi obținut și sintetic în 1927. A fost utilizată în terapeutica clasică a astmului bronșic încă din antichitate. În medicina europeană a fost introdusă în 1924. Acționează atît pe alfa cît și pe beta-receptorii adrenergici direct și, de asemenea, determină eliberarea de catecolamine în sinapsele adrenergice.

Bronhorelaxarea dată de efedrină este mai puțin puternică dar mai prelungită decît cea dată de adrenalină. Utilizarea repetată la intervale scurte de timp determină tahifilaxie.

Se utilizează sulfatul de efedrină și efedrina hidroclonică în doze de circa 25—50 mg/zi per os la adult (doza zilnică fracționată în 2 — 3 prize) (22, 48). Se poate utiliza și în administrarea subcutantă iar în urgențe severe chiar intravenos.

Soltharina (Bronkosol®, Bronkometer®) (13, 22) este un stimulent al $beta_1$ și $beta_2$-receptorilor adrenergici. Se poate utiliza sub formă de aerosol sau administrare orală.

În ultimii 15 ani există tendința tot mai accentuată de a folosi simpaticomimetice beta stimulante cît mai specifice. Dintre acestea menționăm Orciprenalina (Alupent®, Novamasol®). Este din punct de vedere structural 1—(3, 5 dihidroxifenol) -2 izopropilaminoetanol sulfat. Stimulează atît $beta_1$-cît și $beta_2$—receptorii andrenergici. Durata acțiunii este mai mare decît la izoprenalină. În criza de astm bronșic se poate administra 0,5 mg intravenos lent. Se administrează frecvent sub formă de inhalații.

Este mult mai rezistentă la inactivarea prin acțiunea COMT. Se poate administra și oral dar absorbția este de numai 40%. Substanța este excretată urinar conjugată cu acid glucoronic.

Fenoterolul (Berotec®) este structural hidroxifenilociprenalina. Acest medicament este unul dintre cele mai utilizate actualmente în terapia astmului bronșic. Nu este nici el un $beta_2$-agonist pur dar este mult mai puternic stimulant al $beta_2$—receptorilor adrenergici bronșici decît al $beta_1$—receptorilor cardinici. Durata acțiunii sale este mai mare decît a ociprenalinei (13). O doză de 6 mg per os sau 1,5 mg în inhalație dă o protecție față de bronhospasmul histaminic de peste 4 ore.

Se utilizează atît în criza de astm bronșic, cît și în astmul cu dispnee continuă 2—3 inhalații/zi sau u mg per os de 1—3 ori/zi.

Metoxifenamina are de asemenea efecte bronhodilatatoare prin stimularea $beta_2$—receptorilor bronșici, dar este mult mai puțin folosită. Se utilizează per os în doze de 50 mg de 2—3 ori /zi.

Terbutalina (Bricanyl®, Brethine®) este un $beta_2$-agonist aproape pur. A fost sintetizată în 1967. Influențează foarte puțin frecvența cardiacă și practic de loc consumul de oxigen al cordului. Administrarea per os în doza de 5 mg de 2—3 /zi are o acțiune de 6—7 ore. Administrată subcutan, efectul său apare în circa 5 minute. Ca efecte secundare se întîlnesc grețuri, vomă, cefalee, palpitații.

Salbutanolul (Ventolin®) este înrudit structural cu terbutalina. Stimulează aproape selectiv receptorii beta-adrenergici. Are o puternică acțiune bronhodilatatoare. Efectul său se instalează foarte repede și durează 5—6 ore maximul acțiunii fiind întîlnit la 2—3 ore după administrarea orală Doza zilnică orală este de 4—16 mg (divizate în 3—4 prize) iar în inhalații se utilizează 0,1 mg de 3—4 ori /zi.

Unul dintre $beta_2$—stimulantele moderne mult folosite în tratamentul astmului bronșic este terbutalina (Bricanyl®). Terbutalina are o durată lungă de acțiune atît în cazul administrării subcutanale (2, 7, 38) cît și a celei orale (12, 16, 35) precum și o mare specificitate pentru $beta_2$-receptori.

Concentrația maximă plasmatică a terbutalinei după administrarea subcutană se obține la 15—30 minute duppă administrare (33).

Concentrația serică a terbutalinei scade mult în primele 8 minute după administrare apoi mult mai lent.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul administrării orale, viața medie plasmatică este de 3,6 ore.

Lucrînd cu terbutalină marcată radioactiv, Davies și colab. (9) arată că circa 47% din cantitatea de medicament se regăsește nemodificată în fecale.

În 1975 Kubo și colab. (29, 30) au sintetizat un nou beta$_2$-stimulant (aproape specific) denumit tulobuterol și avînd un remarcabil efect bronholitic de lungă durată.

Shioda și colab. (55) au folosit cu succes medicamentul atît la astmaticii adulți cît și la copii.

Doza terapeutică per os la adult este cuprinsă între 1 și 2 mg de 2 ori/zi. Efectul antispastic bronșic al tulobuterolului este puternic. Astfel o doză de 2 mg tolubuterol are același efect bronholitic ca și 3 mg tretoquinol. 4 mg de salbutanol sau 20 mg metoproterenol. Efectul bronholitic rămîne semnificativ la 7 ore după administrare.

Incidența efectelor secundare este de 14—20 % din pacienții tratați, comparabilă în intensitate cu cea întîlnită la administrarea salbutanolului. Efectul bronhospasmolitic maxim se întîlnește la 2 ore după administrarea unei doze de 2,5 mg tulobuterol per os (37).

VEMS-ul și raportul VEMS/capacitatea vitală sînt crescute după administrarea medicamentului la astmatici.

Dintre efectele secundare menționăm palpitațiile și ușoare cefalee.

— B. DERIVAȚI XANTINICI

Reprezintă o terapie majoră în bronhoconstricția astmatică (11, 23, 60). Cei trei derivați xantinici naturali: cafeina, teobromina și teofilina au fost identificați într-o serie de plante cum sînt Paullinia sorbilis, Paullinia cupana și Paullinia yoco din America de Sud, în Thea sinensis originară din China și în Coffea arabica și nucile de Cola acuminata. Sub diverse forme și îndeosebi ca extracte apoase sau prin consumul unor părți din plantele sus menționate, cele trei xantine naturale au fost utilizate din antichitate. Cafeina inclusă în cafea și ceai este excitantul utilizat probabil cel mai mult de om.

Tot cafeina a fost și prima dintre cele trei utilizată în tratamentul astmului bronșic pe la jumătatea secolului trecut, dar acțiunea sa bronhodilatatoare este slabă. Structural cafeina este: 1, 3, 7 trimetilxantina, teofilina: 1, 3 dimetilxantină, iar teobromina: 3, 7 dimetilxantina.

În terapia astmului bronșic se utilizează însă numai teofilina și derivații ei. Utilizarea practică terapeutică a teofilinei este limitată de hidrosolubilitatea ei redusă. Mulți derivați hidrosolubili au fost sintetizați în ultimele decenii. S-au obținut săruri ale teofilinei cu etilendiamina cu colina (14, 15), iodocolină, 2-amino-6-heptanul (58), dietanolamina.

Prezentăm în tabelul nr. 41 (după Dănilă și colab.) (8) cîteva dintre sărurile teofilinei.

Toate xantinele relaxează musculatura bronșică cel mai puternic efect avîndu-l teofilina. În concentrații plasmatice de 5—20 μg/ml, teofilina inhibă contracția bronșică dată de histamină, acetilcolină etc. (22). Teofilina și derivații ei determină relaxare și inhibarea contracțiilor și pe alte tipuri de musculatură netedă.

Astfel, în doze de 4—8 mg/Kg inhibă peristaltica ureterală iar la doze mai mari suprimă contracţiile uterine spontane la şobolancă şi relaxează musculatura din taenia coli (6, 43, 49).

Contracţiile intestinale sau ale tractusului biliar produse de diverşi factori pot fi de asemenea inhibate de teofilină. Astfel doze de circa 3 mg/Kg din această substanţă inhibă contracţiile căilor biliare date de opioizii endogeni sau morfină.

TABELUL NR. 41

(după Dănilă şi colab.) (8)

Denumirea compusului	Radicalul introdus în molecula teofilinei
Aminofilina	etilendiamina
Teofilinpiperazina	piperazina
Colinteofilina	colina
Iodid-teofilinatul	iodcolina
Teofilin-dietanolamina	dietanolamina
Teofilin-monoetanolamina	2-aminoetanol
Oxifilina	lamino-2 propanol
Ambufilina	2 amino-2 metilpropanol
Guaiafilina	guaiafenezina
Teofilinheptaminolul	6 amino-2 metilheptanol
Teofilinmeglumin	N-metilglucamina
Teofilinlizina	lisina
Pabafilina	acid-p-aminobenzoic
Carenacaina	procaina
Teofilinefedrina	efedrina
Teofilindihidroxiefedrina	3,4 dihidroxiefedrina

Teofilina în doză terapeutică determină o uşoară creştere a frecvenţei cardiace şi o uşoară scădere a rezistenţei vasculare periferice. Toate metilxantinele stimulează (în proporţii diferite) secreţiile glandelor endocrine şi exocrine.

Cafeina potenţează efectul gastrosecretor al histaminei sau al alcoolului etilic.

Atît teofilina cît şi cofeina cresc nivelul reninei plasmatice la om (52, 36).

Teofilina creşte eliberarea de noradrenalină, parathormon şi gastrină, dar inhibă eliberarea de histamină din mastiocite (acest din urmă efect întîlnindu-se la concentraţii de teofilină de circa 36 μ/ml deci ceva mai mari decît cele uzual al terapeutice) (22). Eliberarea de histamină din mastocite indusă de dextran sau de ionoforii de calciu este inhibată de asemenea de concentraţii între 18 — 35 μg/ml de teofilină (4, 39).

Teofilina şi cofeina sînt puternice stimulante ale sistemului nervos central dar teobromina este practic lipsită de acţiune stimulantă. Este stimulată atît scoarţa cerebrală cît şi centrii respiratori bulbomedulari.

În ceea ce privește mecanismul de acțiune bronhodilatatoare a metilxantinelor și îndeosebi al teofilinei există mai multe date ce se completează reciproc.

Observații mai vechi arătau că teofilina și derivații ei inhibă fosfodiesteraza și cresc concentrația AMP-ului ciclic în celula musculară netedă bronșică considerîndu-se că acest mecanism este singurul care explică bronhodilatația teofilinică. Ulterior s-a demonstrat că acest fenomen, deși real, se produce îndeosebi la concentrații mai ridicate de teofilină (greu de atins în corpul uman în timpul terapiei uzuale antiastmatice).

Un al doilea mecanism este legat de acțiune de blocare a unor receptori adenozinici de către metilxantine. Receptorii pentru adenozină pe suprafața fibrei musculare netede au fost identificați în 1976 de către Olsson și colab. (47). Faptul că blocarea acestor receptori constituie un mecanism de acțiune al metilxantinelor la nivelul musculaturii bronșice a fost arătat de Fredholm (17, 18). Inhibația fosfodiesterazei și blocarea competitivă a receptorilor adenozinici se fac prin mecanisme diferite, fapt demonstrat de existența unor substanțe cum este 8-fenilteofilina care este un puternic antagonist al adenozinei dar inhibă neglijabil fosfodiesteraza. Acest fapt se produce la concentrații de teofilină similare cu cele ce se obțin „in vivo" în timpul tratamentului astmului bronșic. Nici explicația legată de blocarea receptorilor adenozinici nu constituie elucidarea completă a mecanismului bronhodilatației xantinice, deoarece s-au identificat compuși cu acțiune bronhodilatatoare dar slab blocanți ai receptorilor adenozinici.

Remarcabil este faptul că la concentrațiile de 50μ M teofilină și 100 μM cofeină (concentrații plasmatice maxime terapeutice), fosfodiesteraza este inhibată numai în proporție de 5 și respectiv 10%, ceea ce înseamnă că efectiv acest mecanism nu poate explica bronhodilatația terapeutică.

Teofilina este absorbită în intestinul subțire, în cel gros și în rect. Efectul bronhodilatator apare la 4—5 μg/ml plasmă dar în astmul sever sînt necesare 10—20μg/ml (53).

Metilxantinele sînt metabolizate în ficat în cea mai mare măsură. Doar mai puțin de 10% din cofeina sau teofilina administrată parenteral sau per os se regăsește nemodificată în urină (22). Viața medie plasmatică a teofilinei la adult este de 8—9 ore.

În practică se utilizează mai mult derivați indisolubili ai teofilinei decît teofilina ca atare. Dintre aceștia menționăm aminofilina (Miofilin®, Euphylin®) care este o asociație ce conține teofilină 86% și etilendiamină 14%. Aminofilina are cam aceleași acțiuni cu teofilina. În doze terapeutice mărește semnificativ VEMS-ul și capacitatea vitală. Dă vasodilatație pulmonară și o oarecare dilatație coronariană fără semnificații terapeutice. Stimulează destul de puternic secreția gastrică, fapt pentru care se evită la bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal.

Aminofilina se utilizează parenteral, per os dar și intra rectal sub formă de supozitoare. Administrarea de 250—500 mg aminofilină intravenos de obicei rezolvă criza de astm bronșic sau măcar ameliorează sensibil starea bolnavului. Se pot face în unele cazuri severe perfuzii cu doze de pînă la 0,9 mg/kg corp/h (53).

Scanned with OKEN Scanner

Există un oarecare sinergism în apariția efectelor toxice între efedrină și derivații de teofilină (41).

Copiii sînt mai sensibili la teofilină și derivații ei și nu se vor administra doze peste 20 mg/kg/24 h. În cazul supradozării medicamentelor xantinice apar la copii logoree, convulsii, stări confuzionale, tahicardie importantă, uneori ajungîndu-se pînă la moarte (11).

Teofilina și derivații ei sînt metabolizați prin oxidare și demetilare rezultînd 3 metilxantina și 1-metilxantina. Aceasta din urmă este catabolizată de acidul 1-metilenic. O altă cale de metabolizare este oxidarea la atomul de carbon C_8 în urma căreia rezultă acidul 1, 3 dimetilenic (detectat și în urină). Ambele metilxantine se găsesc în urină, în sînge identificîndu-se mai curent numai 3-metilxantina (51).

În practica medicală se utilizează și o serie de derivați teofilinici ce conțin în poziția 7 radicali hidroxialchil. Dintre aceștia menționăm 7-(beta hidroxietil)-teofilina (oxifilina), 7-(beta-hidroxipropil) teofilina (Purofilina) și 7-(beta-gama dihidroxipropril) teofilina (Diprofilina).

Acești hidroxialchili derivați sînt mai puțin toxici decît aminofilina și în plus acțiunea iritantă locală puternică a aminofilinei este absentă în cazul acestor compuși.

Diprofilina nu are acțiune excitantă pe sistemul nervos central iar oxifilina și purofilina au această acțiune mult mai slabă decît cea a aminofilinei. Acești derivați sînt ceva mai slabi bronhodilatatori decît aminofilina dar fiind și de cîteva ori mai puțin toxici se pot administra în doze mai mari, astfel încît efectul terapeutic în ansamblu să fie superior. Purofilina s-a dovedit că potențează acțiunile derivaților hidrogenați de ergot asupra circulației periferice,

Lichterfeld și colab. (34) au obținut bune rezultate în tratatrea angorului pectoris prin asocierea 7-(beta-hidroxipropril) teofilinei. cu beta-blocante adrenergice.

S-au obținut și compuși prin introducerea de radicali acizi în poziția a 7-a a teofilinei, Astfel s-au obținut acidul 1-teofilin 7 acetic care nu are avantaje față de teofilină precum și o serie de săruri al acestuia cum sînt teofilin 7 acetatul de piperazină teofilin 7-acetatul de efedrină, teofilin 7-acetatul de papaverină.

Au fost introduși în poziția 7 și alți radicali acizii obținîndu-se de exemplu acidul teofilin-7 -n propansulfonic și sarea sa teofilin-7 n propansulfonatul de papaverină. Această din urmă substanță se utilizează sub denumirea comercială de Kaldil®. Produsul are o acțiune spasmolitică remarcabilă pe intestin izolat depășind (la doze egale) aețiunea papaverinei clorhidrat atît în intensitate cît și în durată, Dă vasodilatația cerebrală și coronarodilatație. Dacă este administrat intravenos are importante efecte și pe circulație periferică.

Duce la dispariția durerii în 70% din cazurile de infarct de miocard acut. În angor pectoris duce la suprimarea crizelor și mărirea intervalului de timp dintre ele determinînd reducerea consumului de trinitrină de către acești pacienți.

Scanned with OKEN Scanner

S-au obținut și substanțe farmacologic active prin introducerea de radicăli amino alchilici în poziția a 7-a a teofiline. Aceste substanțe au efecte hipotensoare (56), analeptice și bronhodilatatoare.

Prezentăm în continuare cîtevă caractere farmacobiochimice ale teofilinei și a unor derivați înrudiți.

1) Teofilina (Theophyllinum) (FR IX)

Este structural 1,3-Dimetilxantina (Fig. nr. 32) Pulbere cristalină albă fără miros, cu gust slab amar. Este solubilă în 180 p apă 120 p alcool, 200 p cloroform, practic insolubilă în eter. Se dizolvă în acizi, soluții de hidroxizi alcalini și în amoniac. Punctul termic 269—274°C.

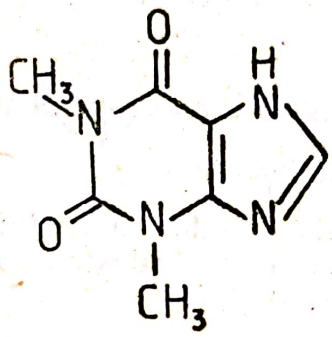


Fig. 32— Structura teofilinei

Teofilina prezintă o bună absorbție digestivă — la o oră după ingestia unei doze terapeutice se realizează concentrația sanguină maximă. Dacă teofilina se administrează intrarectal, nivelul sanguin maxim se obține la 2—4 ore după administrare. Timpul de înjumătățire a concentrației serice este de 2 ore după administrareă intravenoasă și de 4 ore după utilizarea medicamentului pe cale orală.

Teofilina crește frecvența cardiacă, forța de contracție a cordului și poate determina apariția unor aritmii ventriculare. Produce vazodilatație pe vasele periferice prin efect direct vazorelaxant. Produce și o vazodilatație coronariană dar mai slabă deși mai prelungită decît cea dată de nitroglicerină.

Teofilina crește rezistența vasculară cerebrală producînd consecutiv scăderea debitului circulator cerebral atît la subiecții normali cît și la bolnavii hipertensivi. La aceștia din urmă acest efect este urmat de scăderea presiunii lichidului cefalo-rahidian cu efecte favorabile în cefaleea hipertensivilor.

Teofilina relaxează musculatura netedă bronșică. Pe bronhia umană izolată acțiunea ei bronhorelaxantă este, la doze egale, mai intensă decît cea a teobrominei. Administrată concomitent cu beta-stimulante andrenergice potențează acțiunea bronhorelaxantă a acestora; acest fapt este util terapeutic în tratarea afecțiunilor obstructive bronhopulmonare.

Are efect diuretic (slab) și natriuretic. La nivel renal determină atît creșterea fluxului sanguin cît și o reducere a reabsorbției tubulare a sodiului

În astmul bronşic, tratamentul de fond se face oral, la adult cu doze de 150—500 mg la 6 ore (sau la 12 ore) interval, La copii se administrează 3—7 mg/Kilocorp de 2 ore pe zi. În tratamentul parenteral, concentraţia eficientă se realizează la adult cu o doză iniţială de 250—500 mg intravenos (5—6mg/ kg)urmată de o doză de întreţinere de circa 1 mg/ Kilocorp (repetat fără a depăşi 2 g/24 h. Se va evita administrarea teofilinei la copiii sub 30 luni şi se va diviza doza zilnică (de circa 5—14 mg/kg) în 3—4 prize la copiii mai mari.

Fiind iritantă digestiv, teofilină se va administra după mese. Poate produce, greţuri, vomă, reactivareă unor ulcere gastrice şi duodenale, iritaţie rectală. Administrarea rapidă intravenos poate duce la hipotensiune şi chiar convulsii. La copii, unde sensibilitatea este mai mare, teofiiină poate produce (mai ales dacă depăşeşte 20 mg/kilocorp/zi) febră, hematemeză, convulsii şi uneori decese.

2) Hidroxialchilderivaţi ai teofilinei solubili în apă

Aminofilina

Aminofilina este o combinaţie labilă a teofilinei cu etilendiamină (fig. nr. 33), în proporţii aproximativ echivalente; conţine 78—82,5% teofilină şi 12—14% etilendiamină.

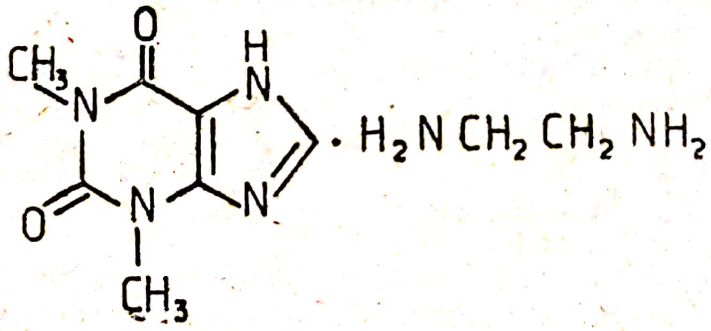


Fig. 36 — Structura aminofilinei

Se prezintă sub formă de pulbere amorfă, albă sau alb-gălbuie, un miros slab amoniacală şi gust amar. Fixează bioxidul de carbon din aer, devenind mai puţin solubilă în apă ; prin încălzire etilendiamina se volatilizează. Este solubilă în apă 5 p apă, practic insolubilă în alcool şi eter.

În afara acţiunii bronhodilatatoare aminofilina manifestă acţiune vasodilatatoare şi diuretică.

Deşi solubilă în apă: (1 l 5) aminofilină prezintă unele dezavantaje dintre care enumerăm :

— acţiunea puternic iritantă local la administrarea parenterală (datorită pH-ului alcalin) ;

— acţiunea excitantă asupra sistemului nervos central ;

— o pronunţată acţiune hipotensivă la administrarea intravenoasă ;

— influență stimulatoare asupra mușchiului cardiac, uneori nedorită și cu urmări grave, chiar sfîrșit letal.

În vederea înlăturării acestor neajunsuri au fost obținuți unii derivați ai teofilinei substituiți în poziția 7 cu radicali hidroxialchili care pe lîngă solubilitatea în apă și pH-ul soluțiilor injectabile apropiat celui fiziologic sînt mai puțin toxici comparativ cu aminofilina.

Oxifilina

Oxifilina este structural 7-(beta hidroxietil)-teofilină (Fig. Nr. 34).

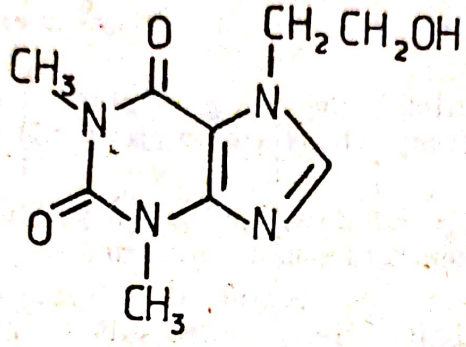
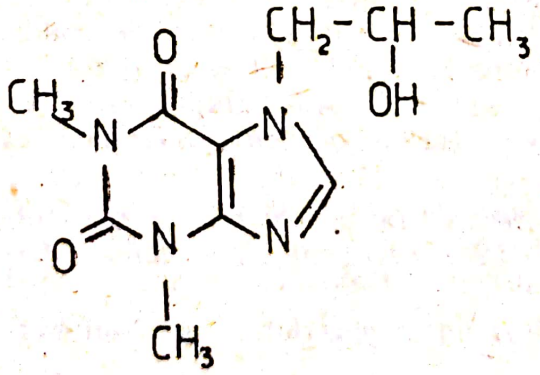


Fig. 34 — Structura oxifilinei

Pulbere, cristalină albă, ușor solubilă în apă, moderat solubilă în alcool ; pH-ul soluției apoase 5% este de 6,5—7. Se poate steril iza prin fierbere.

Purofilina

Purofilina este structural 7-(beta-hidroxipropil)-teofilina (Fig. Nr. 35).



Fi . 35 — Structura purofillnel

Pulbere cristalină ălbă, solubilă în apă și alcool etilic ; pH-ul soluției apoase 5% este 5,5—7. Se sterilizează prin fierbere.

Diprofilina

Diprofilina este structural 7-(beta, gama-dihidroxi-propil)-teofilina Fig. Nr. 36).

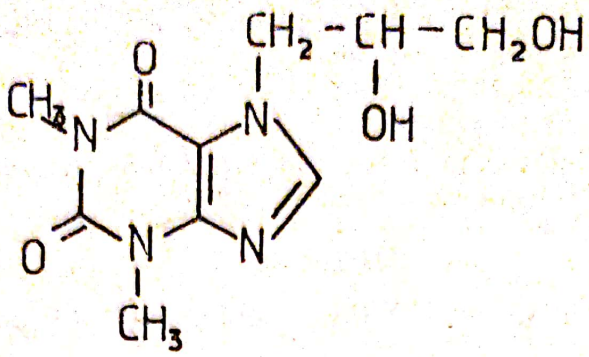


Fig. 36 — Structura diprofilinei

Pulbere microcristalină albă, cu gust amar, solubilă în apă (1 : 10) practic insolubilă în acetonă, cloroform și eter; pH-ul soluției apoase 1% este 6,6—7,3.

Acțiunea iritantă la administrare parenterală a oxifilinei, purefilinei și diprofilinei este neînsemnată comparativ cu cea produsă de aminofilin.

Asupra sistemului nervos central, diprofilina nu manifestă acțiune excitantă; la oxifilină și purofilină, comparativ cu aminofilina, această acțiune este minimă.

Spre deosebire de aminofilină, oxifilina, purofilina și diprofilina nu produc coborîrea bruscă a presiunii sanguine.

Deși proprietățile bronholitice și coronarodilatatoare ale celor trei hidroxialchil derivați ai teofilinei sînt mai puțin evidente comparativ cu aminofilina, avînd în vedere celelalte avantaje prezentate, sînt tot mai mult utilizați ca analogi hidrosolubili ai teofilinei.

Cercetări întreprinse în ultimii ani au stabilit că asocierea de derivați hidroxialchilici ai teofilinei cu unele substanțe medicamentoase are ca urmare potențarea acțiunii acestora. Astfel asocierea purofilinei cu alcaloizi hidrogenați din ergot potențează acțiunea farmacologică și durata de acțiune a acestora, în special în perturbări ale circulației periferice, sindrom cervical și HTA.

De asemenea au fost obținute foarte bune rezultate în tratarea anginei pectorale cu purofilină în asociere cu un betablocant.

3. Derivați piperazinici și piperidinici ai teofilinei

În căutarea de noi substanțe active pe aparatul cardio-vascular și respirator în 1976 s-au sintetiza derivații piperazinici și piperadinici ai teofilinei. În ultima perioadă s-au obținut și s-au testat Sgd 19 578 (flufilina) și Sgd 14 480 (flurofilina) substanțe cu acțiune persistentă de scădere a tensiunii arteriale și cu proprietăți de blocare a receptorilor H_1 și serotoninici de la nivelul mucoasei bronșice remarcabile (59). Și alte substanțe înrudite cu cele amintite au fost sintetizate, formulele lor chimice fiind redate în Fig. Nr. 37 (după Thiel de și colab.).

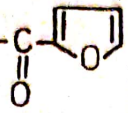
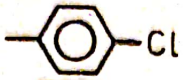
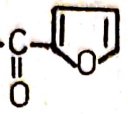
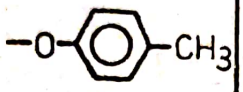
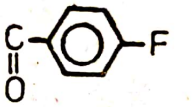
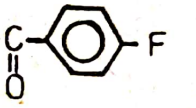
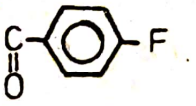
NR COD	N	X	R_1	R_2	FORMULA CHIMICA
Sgd 26976	0	N		–	$C_{18}H_{22}N_6O_4$
Sgd 27576	0	N		–	$C_{19}H_{23}ClN_6O_2$
Sgd 123 77	1	N		OH	$C_{19}H_{24}N_6O_5$
Sgd 9478	0	CH		–	$C_{21}H_{27}N_5O_3$
Sgd 19578	0	CH		–	$C_{21}H_{24}FN_5O_3$
Sgd 14480	1	CH		H	$C_{22}H_{26}FN_5O_3$
Sgd 14580	1	CH		OH	$C_{22}H_{25}FN_5O_4$

Fig. 37 — Derivați xantinici activi la nivelul aparatului respirator și cardiovascular (după Thiele și colab.)

Unele dintre proprietățile antiserotoninice și antihistaminice ale acestor compuși sînt redate în tabelul Nr. 42 (după Thiele și colab.) (59).

Kukovetz și colab. (31) au studiat efectele teofilinei, proxifilinei și diprofilinei asupra fosfodiesterazei și tonusului muscular traheal. Teofilina și proxifilină inhibă în proporție egală fosfodiesteraza (IC_{50} de circa 40 μg/ml ceea ce înseamnă că IC_{50} se obține la doze greu de atins „in vivo". Efectul diprofilinei asupra fosfodiesterazei este de cinci ori mai slab. Relaxarea musculară traheală se obține la doze de 25 μg/ml la teofilină, 100 μg/ml la proxifilină și 250 μg/ml la diprofilină. Efectul teofilinei a fost potențat de diprofilină și proxifilină.

Amestecul celor trei metilxantine în proporții fixe 2 : 3 : 3 (teofilină + proxifilina + diprofilina) se fabrică sub denumirea de Neobiphyllin®.

Efectul antiasmatic al acestei combinații este superior unor doze egale de teofilină singură.

Boardman (5) constată și el potențarea acțiunii bronholitice a teofilinei prin proxifilină. În ultimul timp s-au pus la punct comprimate ce conțin amestecul celor trei xantine și eliberarea lentă în organismul bolnav al acestora, ceea ce prezintă avantaje clinice (62).

TABEL NR. 42

ACȚIUNEA ANTISEROTONINICĂ ȘI ANTIHISTAMINICĂ A SGD 14 480 (FLUPROFILINA) ȘI SGD 19 578 (FULFILINA) (DUPĂ THLELE ȘI COLAB.) (59)

Substanța	Acțiune antihistaminică. Bronholiza				Acțiune antiserotoninică				Acțiune antialergică	
	Test Rosser		Bronho-spasm cu aerosoli	Reacție Schultz	Bron-holiza Test K.R. i.v.	Acțiune pe uter izolat	Acțiune I—HT pe șoarece s.c.	Acțiune antibradiki-ninică (testul edemului) p.o.	p.o.	i.v.
	id.	i.v.	p.o.	s.c.						
Sgd 19 578	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Sgd 14 480	4,3	1	1,15	2,57	0,08	NT	0,09	0,58	0,63	0,09
Difenhidramină	0,4	0,4	0,12	NT	0,001	0,0006	NT	0,45	NT	NT
Ciproheptadină	1,7	0,6	14	0,38	0,1	NT	0,54	0,9	NT	NT
Pizotifen	NT	0,3	11,8	0,21	0,04	0,25	0,16	0,9	3,81	1,47
Ketatifen	6,3	1,8	37,5	40	0,01	NT	0,04	0,9	1,36	0,51
Oxetoron	NT	0,03	0,06	0,06	0,04	NT	0,19	0,9	NT	NT

* Sînt prezentate raporturile dintre ED_{50} (doza eficientă 50%) (în situații pentru care s-a considerat acțiunea Sgd 19 578)

C. MEDICAȚIA PARASIMPATICOLITICĂ

Teoria unei participări colinergice în bronhoconstricția astmatică are în continuare adepți, ceea ce face să se testeze diverse substanțe colinolitice în terapia acestei boli.

Ipratropina (bromină) substanță cu structura (8 r)-3 alfa-hidroxi-8-izopropil-1 alfa H-5 alfa H-tropanium-(bromina) - (+)-tropat (Fig. Nr. 38) Este un agent anticolinergic nou eficient față de bronhoconstricția indusă experimental de către serotonină, prostaglandina F_2 alfa, histamină și bradikinină (27) (Fig. Nr. 39) (după Kitamura și colab.) (27).

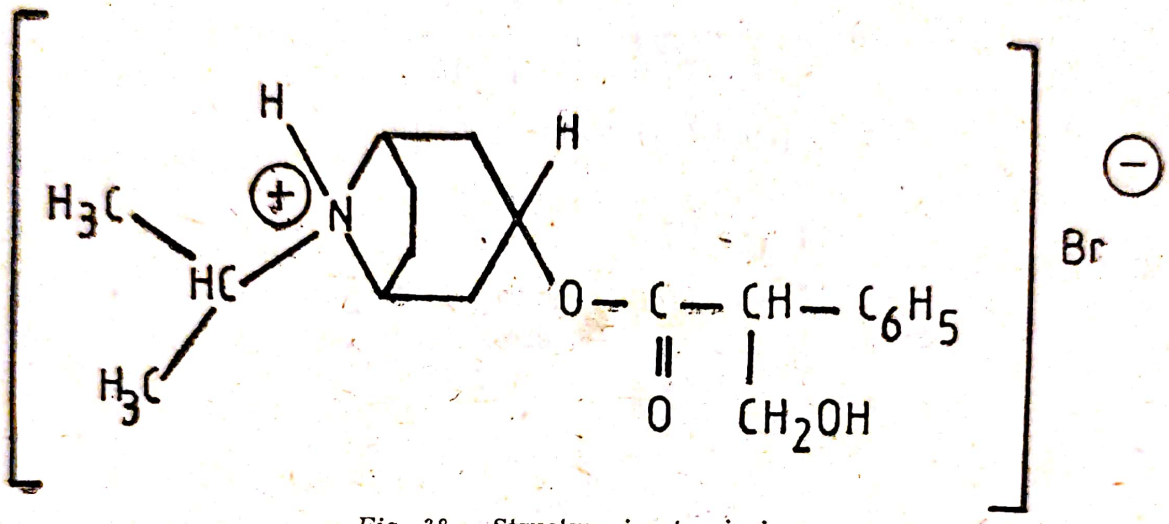


Fig. 38 — Structura ipratropinei

Ipratropina în concentrații de la 1 la 1 000 ng/ml potențează efectul bronhodilatator al PGE_2 (50 ng/ml) precum și al adrenalinei și izoprenalinei.

Datele acestea vin în concordanță cu lucrările lui Mills și Widdicomhe (42) și Dekok și colab (10) care susțin că o importantă parte din bronhoconstricția histaminică este mediată de vag. Unii autori (63, 21) au observat că bronhoconstricția indusă de unii alergeni la om este deprimată de atropină sau de răcirea nervului vag.

Hoshima și colab. (24) consideră că efectul anticolinergic periferic al ipratropinei este de pînă la 6 ori mai puternic decît cel al atropinei.

Kitamura și colab. (27) bazîndu-ce pe faptul că ipratropina blochează constricția bronșică dată de serotonină PGF_2 alfa bradikinină, consideră că această substanță este și un antagonist al calciului. Aeest punct de vedere concordă cu cel al lui Araki și colab. (1) care consideră (și aduc date în direcția faptului) că acțiunea atropinei de atenuare a bronhoconstricției histaminice este dată de inhibarea influxului de ioni de calciu în celulă prin membrană celulară.

Administrarea acestor medicamente este bazată pe observația existenței unei oarecare componente vagale în bronhoconstricția astmatică. Are ca scop și diminuarea secreției bronșice din formele clinice însoțite de bronhoree.

Atropina a fost unul dintre primele medicamente utilizate în tratamentul astmului bronșic. Mai utilizat azi este izopropilatropina (Ipratropi-

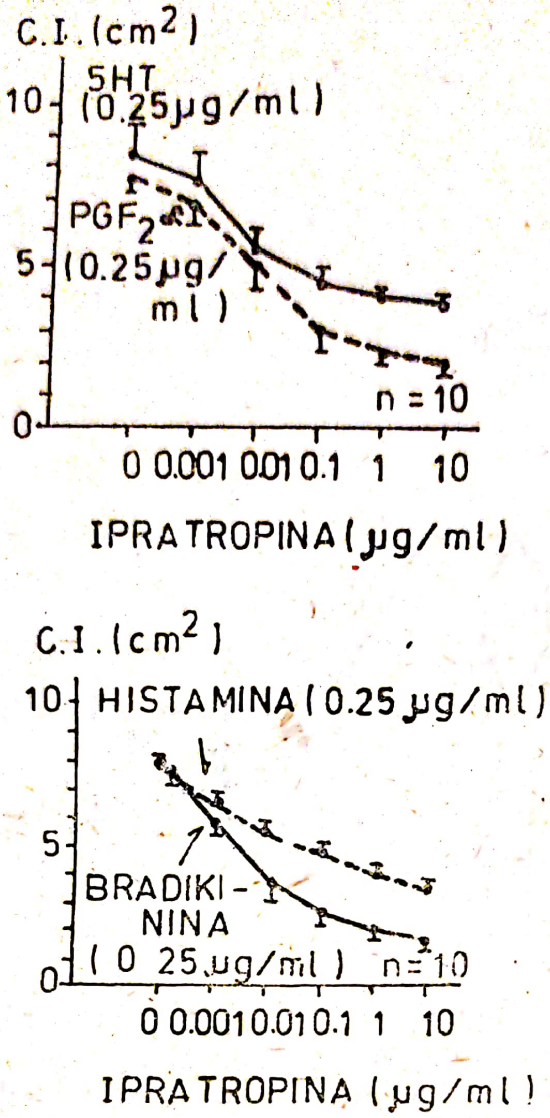


Fig. 39 — Acțiunea ipratropinei în bronhoconstricția experimentală produsă de PGF_{2alfa}, histamină și bradikinină (după Ktamura și colab.)

nium, Atrovant[R]) Această substanță este echivalentă cu atropina în ceea ce privește efectele pe aparatul cardiovascular dar are o acțiune antispastică bronșică mai puternică decît atropina.

Se administrează cu succes sub forma de inhalații. Ipratropinium are un timp de înjumătățire plasmatică de 3—4 ore (33). Se administrează sub forma de inhalații (1—2 inspiruri profunde conțin o doză de 20 µg substanță activă) de 3—4 ori/zi.

Acțiunea bronhodilatatoare comparată cu cea a izoprenalinei este ceva mai puțin intensă dar mai prelungită.

Efectele bronhodilatatoare ale administrării sub forma de aerosoli sînt de circa 1 000 de ori mai mari decît dacă medicamentul se administrează pe cale sistemică.

D. INHIBITORI AI ELIBERĂRII DE MEDIATORI AI ANAFILAXIEI

Termenul de inhibitori ai anafilaxiei este larg dar deocamdată au intrat în practică terapeutică doar puține substanțe ce inhibă degranularea mastocitară.

Cromoglicatul de sodiu (Intal^R, Lomudal^R) este o substanță ce acționează la nivelul membranei mastocitare împiedicînd eliberarea de mediator. Medicamentul blochează intrarea calciului în mastocit și probabil exercită și o inhibiție a fosfodiesterazei din mastocit și inactivează proteinele contractile din microfilulele din mastocit, contracția acestor microfilamente fiind importantă pentru degranularea mastocitară (53).

Substanța nu previne combinarea antigenului cu autacoizii dar dacă este administrată din timp diminuă reacțiile de tipul I și III. Procedurile de hiposensibilizare nu sînt blocate de cromoglicatul de sodiu. Substanța nu poate trata criza de astm bronșic dar administrarea sa între crize rărește mult sau suprimă complet apariția crizelor.

Pacienții tineri cu astm alergic sînt cei ce beneficiază cel mai mult de pe urma acestui medicament (32).

Cromoglicatul de sodiu este o pulbere albă care se inhalează cu ajutorul unui inhalator pentru pulberi (Spinhaler). Absorbția digestivă este slabă. Se elimină prin urină și bilă, nemetabolizat. Are un timp de înjumătățire a contracției plasmatice de circa 90 minute.

Este aproape lipsit de efecte secundare. Bronhospasmul ce apare în diverse infecții bronhopulmonare nu este influențat de cromoglicatul de sodiu.

Doza ce trebuie inhalată de un adult este de 20 mg de 4 ori/zi (o capsulă de Intal^R are 20 mg).

Ketotifenul (Zaditen^R) este un medicament care se administrează oral și previne eliberarea de mediatori ai bronhoconstricției astmatice. El are de asemenea o acțiune de blocare a receptorilor histaminici H_1. Se afirmă că ar diminua și sinteza și eliberarea de SRS-(Leukotriena C_4).

Alte substanțe ce inhibă eliberarea de factori bronhoconstrictori ce se studiază dar care încă nu au intrat în terapia curentă a astmului bronșic. AH 7 725, doxantrazolul, bufrolinul și MB 22 948.

Recent s-a dovedit că o substanță utilă în tratamentul afecțiunilor cardiovasculare cum este trapidilul (Rocarnal^R) are și o acțiune bronhodilatatoare fiind utilă în tratamentul astmului bronșic.

Trapidilul este un vazodilatator eficient (20, 54, 45) utilizat îndeosebi drept coronarodilatator. S-a dovedit că el crește concentrația intracelulară de AMP-ciclic prin aceasta exercitînd efecte bronhodilatatoare, (46, 25)

Substanța inhibă, „in vivo" la concentrațiile ce se ating în organism în timpul diverselor terapii fosfodiesteraza.

Trapidilul dilată coronarele contractate de diverși agenți (între care PGF_2 alfa) precum și bronșiile (puternic contractate) de aceeași prostaglandină (25). Faptul că această substanță are și proprietăți antiagregante plachetare deschide perspectiva utilizării ei în intricări patogenice complexe cum este cazul bolnavilor cu astm bronșic și cardiopatie ischemică.

Starea de rău astmatic este o urgență medicală de mare gravitate caracterizată prin dispnee expiratorie severă produsă de un bronhospasm intens

și asociată cu o obstrucție bronșiolară accentuată și de secreția de mucus și edemul mucoasei bronșice (50). Tratamentul cuprinde doze mari de hemisuccinat de hidrocortizon (500—800 mg/24 ore în perfuzie intravenoasă), oxigenoterapie hiperbară, tonice cardiace, uneori sîngerare 300—400 ml. În cazuri severe pot fi utile beta$_2$—stimulantele specifice deși abuzul de simpaticomimetice se află frecvent între acuzele apariția stării de rău astmatic. Aminofilina în doze 3—4 mg/ko i.v. la 8 ore este și ea utilă (48 bis) Bolnavul va fi hidratat și scos din mediul care a dus la apariția stării de rău astmatic.

În ansamblu, terapia actuală permite tratarea și prevenirea crizelor de rău astmatic dar nu poate duce în general la vindecarea definitivă a astmaticului.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. ARAKI H., CHENG J.T., OGINO K., TANIYAMA K., MATSUMOTO H. — *Jap. J. Pharmacol*,, 1976, vol. 26, p. 737
2. ARNER B. — *Acta Med. Scand*,, 1970, suppl 512, p. 45
3. ASSEM E.S.K., SCHILD H.O. — *Nature*, 1969, vol. 224, p. 1 028
4. BAXTER J.H. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1972, vol. 141, p. 576—581
5. BOARDMAN L.E. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1980, vol. 70, p. 83
7. BOATMAN D.L., LEWIN M.L, CULP D.A., FLOCKS R.H., SCHUBERT E., HEIM F. — *Life Sci.*, 1974, vol. 14, p. 711
7. DA COSTA J.L., GOH B.K., LEE H.Y., TECH P.C. — *Singapore Med. J.*, 1975, vol. 16, p. 143
8. DANILA Gh., NECHIFOR M., COJOCARU Z. — *Practica Farmaceutică*, 1983, p. 11
9. DAVIES D.S., GEORGE G.F., BLACKWELE E., CONOLLY M.E., DOLLERY C.F. — *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1974, vol. 1, p. 129
10. DEKOCK M.A., NADEL J.A., ZWI E., COLEBATCH H,J.H,, OLSEN C.R. — *J. Appl. Physiol*, 1966, vol. 21, p. 185
11. DOBRESCU D. — *Farmacoterapie*, Editura Medicală Bucureşti, 1982
12. DORSCH J., ULMER W.F. — *Med. Klin.*, 1971, vol, 66, p. 959
13. DRAGOMIR N. — *Medicatia sistemului nervos vegetativ*, Editura Medicală, Bucureşti 1975
14. DUESSEL B.F., BERMAN H., SCHACHTER R.J. — *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 1954, p. 619
15. DUESSEL B.F., BERMAN H., SCHACHTER R.J. — *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 1954, p. 701
16. FORMGREN H. — *Scand. J. Resp. Dis.*, 1970, vol. 51, p. 203
17. FREDHOLM B.B. — *Eur. J. Resp. Dis.*, 1980, suppl. 109, vol. 61, p. 29
18. FREDHOLM B.B., HEDQVIST P. — in *Presynaptic receptors*, edited by S.Z. Langer, K. Starke, Dubocovich M.L., Pergamon Press 1979, p. 281
19. FALLIERS C.J., CHAI H., MOLK L. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1974, vol. 49, p. 156
20. FULLER H., HOUSCHILD F., MONDERSOHN D., THOMAS E. — *Pharmazie*, 1971, vol. 26, p. 554
21. GOLD W.M., KESSLER G.F., YU D,Y.C. — *J. Appl. Physiol.*, 1972, vol. 33, p. 719
22. GOODMAN L.S,, GILMAN A. — *The Pharmaceutical Basis of Taerapeutics*, Sixt Edition, Mac Millan, New York, Toronto, London, 1980
23. GOTH A. — *Medical Pharmacology*, Ninth Edition, C,V. Mosby Company, Saint Louis, 1978
24. HOSHINA K., MORI T., OKAMIYA Y., UENO K., KOMORIY K., OTSU A., SAITO N., KAMIZIMA M., KUROZUMI S., HASHIMOTO Y., SHIBUYA T. — *J. Appl. Pharmacol*, 1978, vol. 16, p. 813
25. IKEDA H., TAKAHASHI K., SATO S., SASAKI H,, ITO E., YASUI S. — *Arzneim. Forsch.*, 1984, vol. 34 I, p. 309
26. IVAN A., HURJUI J., CREŢEANU Gh., TEODOROVICI Gr. — *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1982, vol. 86, p. 217
27. KITAMURA S., ISHIHARA Y., SUGIYAMA Y.. IZUMI T., HAYASHI R., ITSU L.H., KOSAKA K, — *Arzneim. Forsch.*, 1982, vol. 32 I, p. 128
28. KONZ W., ZEILE K. — *Brevet R.F.G.*, 1962, 1124041

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VI

MEDICAȚIA MUȘCULATURII NETEDE VASCULARE

Vasele sînt implicate în numeroase procese patologice care duc la grava afectare a țesuturilor și organelor. Bolile vasculare sînt responsabile de o proporție mare din mortalitatea generală iar acest procent este mai înalt în ansamblu mortalității în țările avansate economic. Pentru țările europene și nord-americane ca și pentru unele state din alte zone ale lumii bolile vasculare dau cea mai mare parte din mortalitatea generală. Niciodată mai mult ca azi expresia „omul trăiește viața vaselor sale" nu a fost mai adevărată. Prezentarea medicației mușchiului neted vascular presupune și o succintă trecere în revistă a patologiei vasculare.

Dintre numeroasele boli ale vaselor vom aminti :

1. hipertensiunea arterială
2. hipotensiunea arterială
3. cardiopatia ischemică de cauză coronariană
4. arteriopatiile periferice
5. bolile venelor
6. migrena

4. MEDICAȚIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE (HTA)

Organizația Mondială a Sănătății definește hipertensiunea arterială ca fiind boala ce se caracterizează prin depășirea la adult a valorilor de 160 mm Hg pentru tensiunea sistolică și de 95 mm Hg pentru tensiunea arterială diastolică. În literatură a circulat și circulă noțiunea de „bordeline hypertension" ce include valorile sistolicei de 140—160 mm Hg valori ce întîlnite la adult semnifică pentru unii autori existența unei boli iar pentru alții doar probabilitatea crescută de a face HTA. Mai există și autori ce consideră valorile normale ale tensiunii arteriale 140/90 mm Hg. Toate valorile sus menționate iau în considerație tensiunea arterială corect determinată în clinostatism, cu bolnavul în afara efortului fizic, intelectual (26, 120, 144).

Incidența crescută a hipertensiunii arteriale (îndeosebi esențială) în rîndul populației adulte a țărilor dezvoltate economic depășește uneori 20%. Incidența HTA într-un studiu făcut de Labarthe și colab. (101) la Mayo Clinic în U.S.A., în trei centre de urmărire a hipertensivilor arată o incidență a bolii între 4—6% la femeile între 30—49 ani și de 21—30% la bărbații între 50—69 ani. Asupra factorilor determinați în producerea HTA părerile diferă de la autor la autor. Spațiul nu permite detalierea acestor opinii. Vom aminti

factorul genetic, opinia lui Henry și colab. (77) după care factorii de presiune psihosocială joacă un rol principal, implicări ale dezechilibrului dintre hormonii estrogeni și testosteron, (la bărbați), alimentația excesiv de bogată în sare, dislipidemiile, obezitatea și sedentarismul, tulburări în unele regiuni ale sistemului nervos central bazate pe unele observații dintre care amintim pe cele ale lui Dolea și colab. (45, 46) care ablînd bilateral nucleul tractusului solitar la șobolani, produc o hipertensiune severă, Alte cercetări pun pe primul plan hiperactivitatea sistemului nervos simpatic. În favoarea acestei teorii pledează și observațiile lui Doyle și Smirk (49) care constată o scădere mai accentuată a tensiunii arteriale după ganglioblocante la hipertensivi față de normali.

Sensibilitatea vaselor hipertensivilor la noradrenalină este de circa două ori mai mare decît cea a normotensivilor.

Nivelul noradrenalinei urinare dar mai ales plasmatice este mai mare la hipertensivi față de normali (Fig. Nr. 40 după Doyle). Numeroși autori găsesc pe diverse tipuri de hipertensiune arterială produsă la șobolani nivelul noradrenalinei plasmatice mult crescut (31, 35).

Factorii emoționali ar juca și ei un rol important. Astfel Brod și colab. (25) arată că emoția provocată unui subiect ce are de rezolvat o problemă de matematică dificilă duce la creșterea tensiunii arteriale iar stimularea unor zone hipotalamice produce la pisică creșterea tensiunii arteriale, ceea ce concordă cu datele lui Hilton (80) care arată că stimularea unor zone din hipotalamusul posterior duce la creșterea presiunii sanguine.

Din punct de vedere etiopatogenic HTA se împarte în :

a) HTA esențială
b) HTA secundară

a) Hipertensiunea arterială esențială este acea formă a HTA pentru care nu cunoaștem nici actualmente mecanismul etiopatogenic, termenul de esențial mascînd ignoranța medicală actuală în stabilirea etiopatogeniei a circa 60% din cazurile de HTA.

b) Hipertensiunea arterială secundară este acea formă de HTA ce este consecința unei maladii diagnosticate prin metodele actuale clinice și paraclinice. După etiologia sa HTA secundară poate fi clasificată în :

a) HTA de cauză renală
— glomerulonefrita difuză acută.
— glomerulonefrita difuză cronică
— pielonefrita cronică
— rinichiul polichistic
— hidronefroza de diverse cauze
— tbc renal
b) HTA renovasculară
c) HTA de cauză cardio-vasculară
— ateroscleroza
— coarctația de aortă
— sindromul hiperkinetic
— fistule arterio-venoase mari

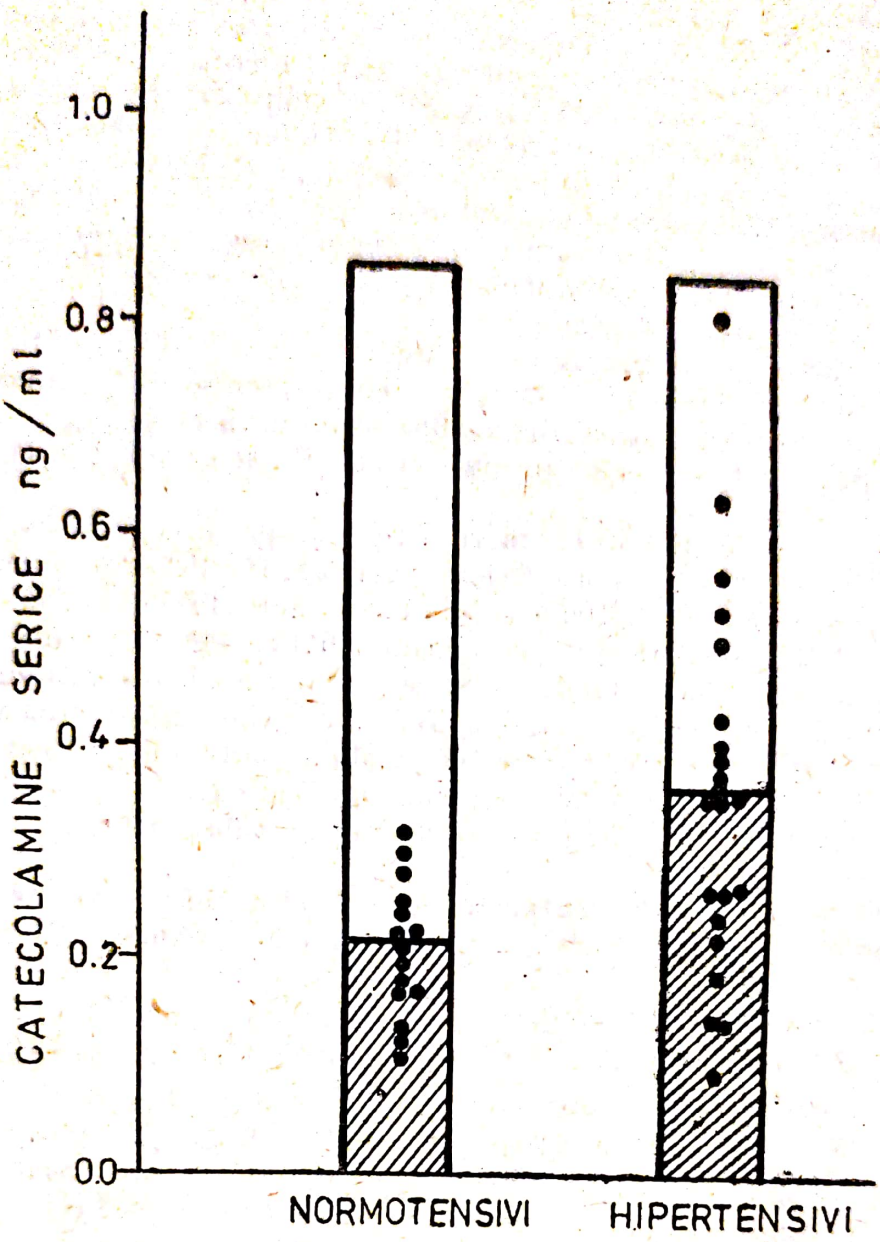


Fig. 40 — Nivelul noradrenalinei plasmatice și urinare la normali și hipertensivi (după Doyle)

— persistența canalului arterial

d) HTA de cauză endocrină

— boala Conn
— feocromocitom
— boala Cushing
— hipertiroidism

etc.

e) HTA de cauză neuro-psihică

Sumara enumerare de mai sus nu epuizează cauzele cunoscute dar problema ce se pune actualmente este de a identifica etiopatogenia acelei mari

părți din HTA de cauză încă destul de obscură cu tot numărul mare de studii făcute și rezultatele obținute în ultimii ani. Dintre acești factori implicați amintim hiperactivitatea sistemului renină-angiotensină, aldosteron, dereglări în sinteza vasculară de prostaciclină, tulburări în metabolismul arteriolar al natriului și calciului, hiperproducția plachetară de tromboxani etc.

Deoarece homeostazia circulatorie este complex reglată, numeroase sisteme din organism intervenind în aceasta este logic să dăm credit teoriei „mozaicului" a lui Page care susține că și în etiopatogenia HTA așa-zis esențială se intrică numeroși factori.

Rolul factorilor de predispoziție ereditară este mult discutat dar modul cum intervine concret la nivel celular această predispoziție rămîne încă obscur. Amintim și de faptul că după cum se observă creșterea preponderentă a valorilor presionale sistolice sau diastolice, HTA se clasifică în HTA sistolică și HTA diastolică.

Între HTA sistolice le enumerăm pe cele produse prin creșterea debitului cardiac (tireotoxicoză, insuficiență aortică, fistule arteriovenoase, unele anemii, ateroscleroză etc.). Principalele cauze ale HTA diastolice sînt feocromocitomul, aldosteronismul, glomerulonefrita acută și cronică etc.

Terapia HTA, „ucigașul tăcut al secolului", boală cu extindere în masă și cu multiple complicații deosebit de grave a ridicat numeroase probleme. Înlăturarea radicală a cauzei este posibilă într-un procent destul de mic de cazuri. Azi accentul este pus pe o terapie ce să asigure normalizarea valorilor tensionale și o integrare socio-profesională adecvată a hipertensivului.

Se consideră că tratamentul medicamentos trebuie adecvat.

Principalele grupe de medicamente utilizate în tratamentul HTA sînt :

1. **Medicația diuretică**

— Diuretice tiazidice
— clortalidona (Hygroton®)
— bendroplenazida (Aprinox®)
— hidroclorațiazida (Esidrex®, Nefrix)
— politiazida (Nephril®)
— Diuretice de ansă
— furosemidul. (Lasix®, Furanthril®, Furanthral®).
— acidul etacrinic (Edecrin®)

Tiazidele singure sînt suficiente în controlul eficient a circa 40% din cazurile de HTA (138). Diureticele de ansă cu o puternică acțiune natriuretică dar și kaliuretică au dezavantajul că stimulează activitatea reninei plasmatice crescînd producerea de angiotensină. Pe de altă parte tiazidele au o acțiune hiperglicemiantă, utilizarea lor la pacienții ce au diabet zaharat asociat cu HTA ridicînd probleme.

Mai rar se folosesc în tratamentul HTA diureticele economizatoare de potasiu cum sînt :

— spironolactona (Aldactone®
— triameterenul (Dyrenium®)

Scanned with OKEN Scanner

— amiloridul

Dozele de clortiazidă sînt de 500 — 1 000 mg/zi per os, cele de clortalidonă de 100—200 mg/zi iar cele de hidrocloratiazidă de 50—200 mg/zi tot per os.

Alte diuretice tiazidice utilizate în tratamentul HTA:

— benzotiazida (Aquatag®)
— ciclotiazida (Anhydron®)
— metilclortiazida (Enduron®)
— triclormetiyazida (Naqua®)
— quinetazona (înrudită cu tiazidele) Hydromax®

Studii comparative privind utilitatea hidroclortiazidei și a furosemidului în tratamentul HTA înclină să considere de preferat primul diuretic (121)

În ultima vreme pe lîngă diureticele relativ mai vechi utilizate în tratamentul HTA se încearcă utilizarea de substanțe sau amestecuri de substanțe noi. Unele din aceste substanțe noi avînd si acțiune antihipertensivă independentă de efectul diuretic.

Dintre aceste substanțe xipamida este un puternic diuretic (127) cu o structură asemănătoare cu furosemidul. În 1980 Castro iar în 1981 Bonaduce și colab. (24) au raportat rezultate favorabile prin utilizarea ei în tratamentul HTA esențială.

Bumetanida este un alt diuretic cu o acțiune de intensitate asemănătoare furosemidului dar cu o durată mai scurtă și cu o kaliurie mai redusă (61). Utilizarea sa în HTA este însă mai limitată decît a oxipamindei.

Piretanidul este un alt diuretic ce combină efectele sale renale cu efecte relaxante directe pe musculatura vasculară (22, 74, 92)

Alverstrand și Bergstrom (8) au arătat că această substanță nu modifică concentrația de potasiu și de magneziu intracelulară. Diureticul are avantajul că se poate utiliza fără riscuri la bolnavii la care HTA este asociată cu o diminuare a funcției renale (64).

Doels și colab. (47) arată că doze de piretanid de 3—12 mg/zi per os sînt suficiente ca monoterapie în HTA esențială de gravitate medie.

Gupta și Dave (72) arată că piretanidul 6—12 mg/zi per os determină diminuarea atît a valorilor tensionale sistolice cît și a celor diastolice. Substanța este bine tolerată, efectele secundare fiind în general minore. Parametrii hematologici și biochimici plasmatici și urinari nu sînt semnificativ influențați. Bolnavii acuză uneori cefalee și parestezii.

Dintre combinațiile diuretice ce se introduc în ultimii ani în terapia HTA menționăm Hypertane® care este un amestec de bemetizidă (25 mg) și triamteren (50 mg) pentru fiecare comprimat precum și Navidrex K® care conține 0,25 mg ciclopentiazidă și 600 mg clorură de potasiu pe comprimat. Utilizate în monoterapie ambele aceste combinații au efect antihipertensiv cert diminuînd atît valorile sistolice cît și pe cele diastolice cu peste 10 mm Hg (167).

Scanned with OKEN Scanner

2) **Beta-blocantele**

Au fost trecute în revistă în capitolul I. În tratamentul HTA se utilizează atît beta-blocantele neselective cît și beta-blocantele mai noi, $beta_1$ selective cum sînt metoprololul și atenolul cît și acilbutanolul (relativ $beta_1$ selectiv fără ca metaboliții săi să mai fie $beta_1$ selectiv blocanți).

În ceea ce privește dozele de beta-blocant utilizate ele trebuie fără îndoială adaptate valorilor tensionale, dar Serbin și colab. (144) remarcă faptul că numai doze peste 80 mg propranolol/zi (mergînd pînă la 240—300 mg/zi) au șansa de a scădea tensiunea arterială pînă la valorile dorite la un procent mare de pacienți.

Metaprololul se utiiizează în doze de 500—200 mg/zi, pindololul 5—20 mg de 2 ori /zi iar labetalolul (alfa și beta blocant adrenergic) 100—400 mg/zi și chiar pînă la dublul acestei doze (84).

Cel puțin pentru mecanisme prin care beta-blocantele adrenergice acționează ca antihipertensive pot fi luate în considerație :

a) reducerea forței de contracție a cordului și a debitului cardiac.
b) acțiune directă pe SNC a beta-blocantelor
c) reducerea activității reninei plasmatice
d) stimularea sintezei de PGE_2 și PGI_2 (factori puternic vazorelaxanți)

Unele caracteristici ale celor mai folosite beta-blocante sînt prezentate în tabelul Nr. 43 (după Rogers și colab.) (138). De remarcat că propranololul trebuie administrat de 3 ori/zi, oxprenololul de 2 ori (la 12 ore distanță între administrări) iar nadololul poate fi administrat la 12—24 ore interval.

În tentativele de a găsi un blocant absolut specific al receptorilor $beta_1$—adrenergici se fac multiple eforturi de sinteză și testare. Acest fapt este justificat prin importanța terapeutică a unor blocante absolut specifice ai receptorilor beta și de faptul că actualele medicamente $beta_1$- blocante la doze mari blochează și $beta_2$- receptorii.

Una dintre substanțele noi beta-blocante cu $beta_1$ selectivitate este și Hoe 224 (sintetizată de Hoechest) și care are structura chimică 3,4-(3,3, 4- dimethoxifen-etilamina-2-hidroxiproxi)fenil-crotonic acid nitril (106).

Doza eficientă 50% (LD_{50}) de Hoe 224 pentru inhibarea creșterii forței contractile atriale stîngi de cobai (produsă de către izoprenalină 2 ng/ml) a fost de 10,3 ng/ml față de numai 2,7 ng/ml pentru propranolol ceea ce arată că propranololul este de 4 ori mai activ blocant decît această nouă substanță. În schimb propranololul inhibă relaxarea musculaturii traheale (relaxarea indusă de 50 ng/ml izoprenalină) la doze de 1,2 ng/ml pe cînd Hoe 224 face același lucru abia la doze de 40 μg/ml ceea ce înseamnă că are o afinitate de mii de ori mai scăzută față de beta-receptori în comparație cu propranololul Hol 224 s-a dovedit a avea o certă acțiune de scădere a presiunii sanguine la șobolanii cu HTA spontană.

Substanța are și un oarecare efect de antagonizare a calciului.

Hol 224 nu are activitate intrinsecă. Cuplînd un efect de $beta_1$ blocaj foarte selectiv cu acțiunea de antagonizare a calciului substanța are șanse de a se impune în terapeutică.

TABELUL NR. 43

CARACTERISTICI ALE BETA-BLOCANTELOR UZUALE (DUPĂ ROGERS ȘI COLAB.) (138)

Proprietatea medicamentului	Propranolol	Practolol	Oxprenolol	Pindolol	Sotalol	Alprenolol	Timolo	Alfbutol	Metoprolol	Atenolol	Nadolol
Cardioselectivitate	0	+	0	0	0	0	0	±	+	+	0
Activitate intrinsecă	0	+++	++	+++	0	++	0	+	0	0	0
Efect de stabilizare a membranei	++	0	+	+	0	+	0	+	0	0	0
Capacitatea de beta blocare comparativ cu propranololul	1	0,3	1	10	0,3	0,3	6	0,3	1	1	1
Timpul de înjumătățire a concentrației plasmatice	2–4	8–12	1–2	3–4	12–16	2–3	4–6	6–8	3–4	6–9	16–24
Metabolizarea hepatică (firt-pass) (%)	60–70	0	40	15	15	90	prezentă	Prezentă	50	50	0
% excretată în urină	5	85	5	40	75	1	20	40	3	10	100
Penetrația în SNC	+	0	+	++	0	?	?	±	0	0	?
Efect asupra eliberării de renină		0		0			?				
Nume comercial	Inderal	Eraldin	Trasicor	Visken	Sotacor	Aptin	Betim	Sectral	Lopresor	Tenormin	Corgard

Fiecare beta-blocant are particularităţile sale, alegerea lor corectă, în funcţie de particularităţile bolnavului, contribuie la succesul tratamentului. Astfel de exemplu nadololul sintetizat în 1975 (34) este mai puţin potent ca propanololul în blocarea $beta_1$ receptorilor cardiaci în unele specii (exemplu cobaiul) dar mai activ pe cordul de pisică şi cîine decît acelaşi propranolol. Nadololul este mai activ în blocarea acţiunii catecolaminelor pe beta receptorii vasculari şi inhibă mai puternic decît propranololul tahicardia de efort (11, 53).

Propranololul 0,5 mg/kg i.v. inhibă acţiunea isoprenalinei la cîine timp de 5 ore pe cînd nadololul 0,5 mg/kg inhibă acţiunile cardiovasculare pentru 22 ore.

Nadololul nu are efect stabilizant membranar. Concentraţii relativ mari de 1mM de nadolol afectează mult mai puţin decît propranololul forţa de contracţie a musculaturii atriale (65).

Spre deosebire de alte beta-blocante (inclusiv propranololul) care scad sau nu modifică fluxul sanguin renal, nadololul creşte fluxul sanguin din rinichi. Doze de nadolol de 1—10 µg/kg i.v. cresc cu 26% fluxul sanguin renal. Cîteva date comparative între acţiunile cardiovasculare ale nadololului şi propranololului sînt prezentate în fig. Nr. 41 şi fig. Nr. 42 (după Antonaccio şi DeForrest) (11).

Puseele hipertensive de efort sînt favorabil influenţate de tratamentul cu beta-blocante-adrenergice, agenţi antihipertensivi cu acţiune centrală şi vazodilatatoare.

Metoprololul atît sub formă de tablete de 100 mg (Seloken®) cît şi sub formă de comprimate de 200 mg cu eliberare lentă a substanţei (Seloken-Durules®) este unul dintre medicamentele antihipertensive moderne utilizate în acest caz. Beta-blocantele reduc mai mult presiunea arterială sistolică şi mai puţin pe cea diastolică. Witchitz şi colab. (166) arată că la 2 ore după administrarea tabletei obişnuite de metaprolol se obţine o reducere semnificativă atît a tensiunii arteriale sistolice cît şi a celei diastolice.

Din contra pindololul (15—45 mg per os) (41), alprenololul (400—800mg) (109) şi acebutolul (400 mg) (165) au efecte marcate numai asupra sistolicei şi influenţează mult mai puţin diastolica.

Studiind efectul diferitelor beta-blocante asupra HTA de efort Wilcox şi Hampton (162) constată că rezultatele cele mai bune se obţin cu metaprolol 200 mg şi atenolo 100—150 mg.

Tratamentul HTA cu metoprolol dă bune rezultate atît atunci cînd medicamentul este administrat sub forma de două prize orale de 100 mg la 12 ore interval cît şi prin administrarea unui preparat de metaprolol cu eliberarea mai lentă a substanţei (200 mg doză unică/zi dimineaţa) (166).

Problema locului şi rolului betablocantelor în reducerea mortalităţii post infarct acut de miocard a suscitat numeroase discuţii. Începînd din 1966 Snow (42) a indicat tratamentul cu betablocante ca prevenţie secundară la bolnavii cu infarct de miocard. Mai întîi a fost utilizat practololul (azi aban-

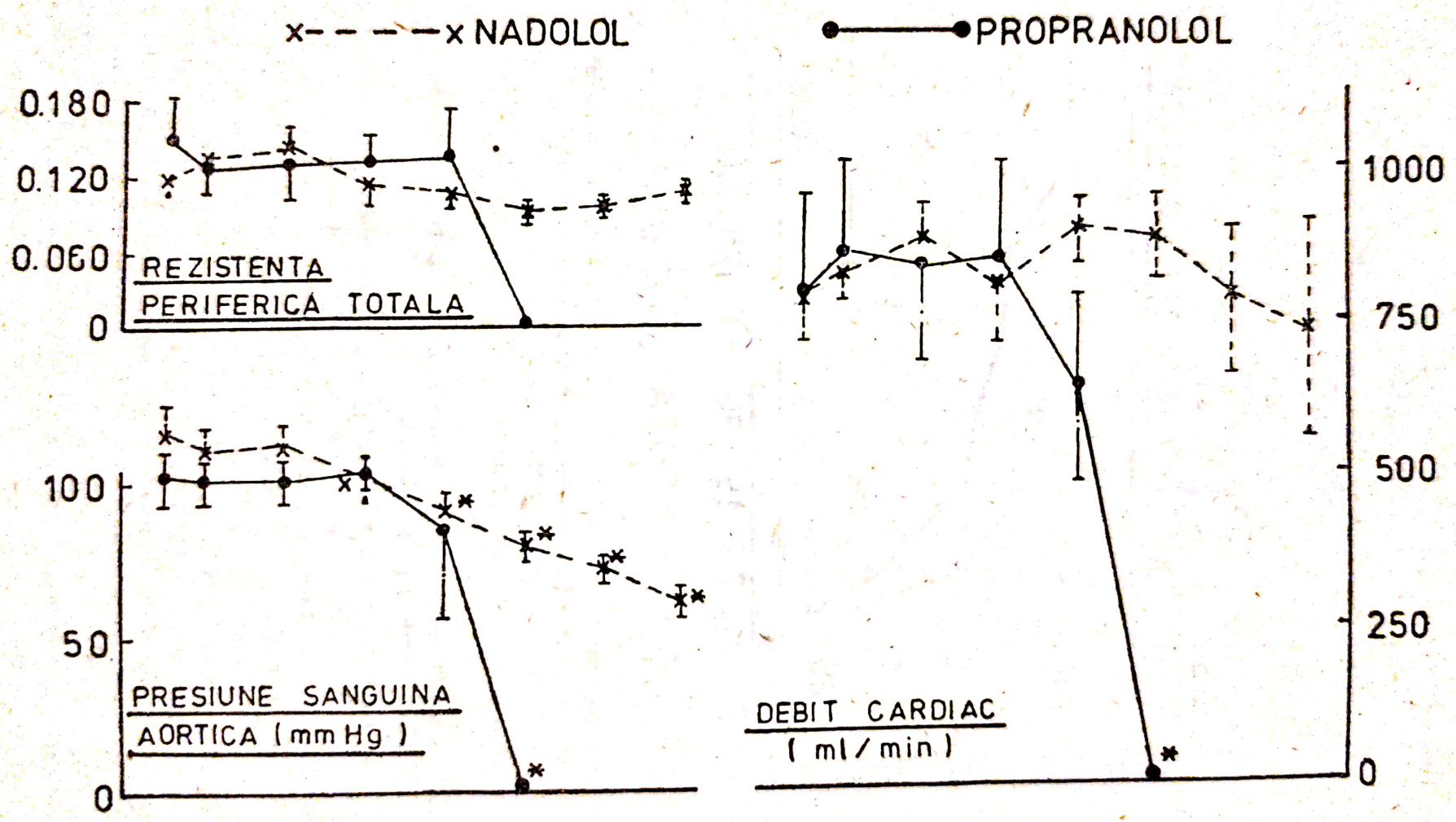


Fig. 41 p. 185 — Unii parametri ai acțiunii cardiovasculare a nadololului și propranololului (după Antonaccio și DeForrest)

Scanned with OKEN Scanner

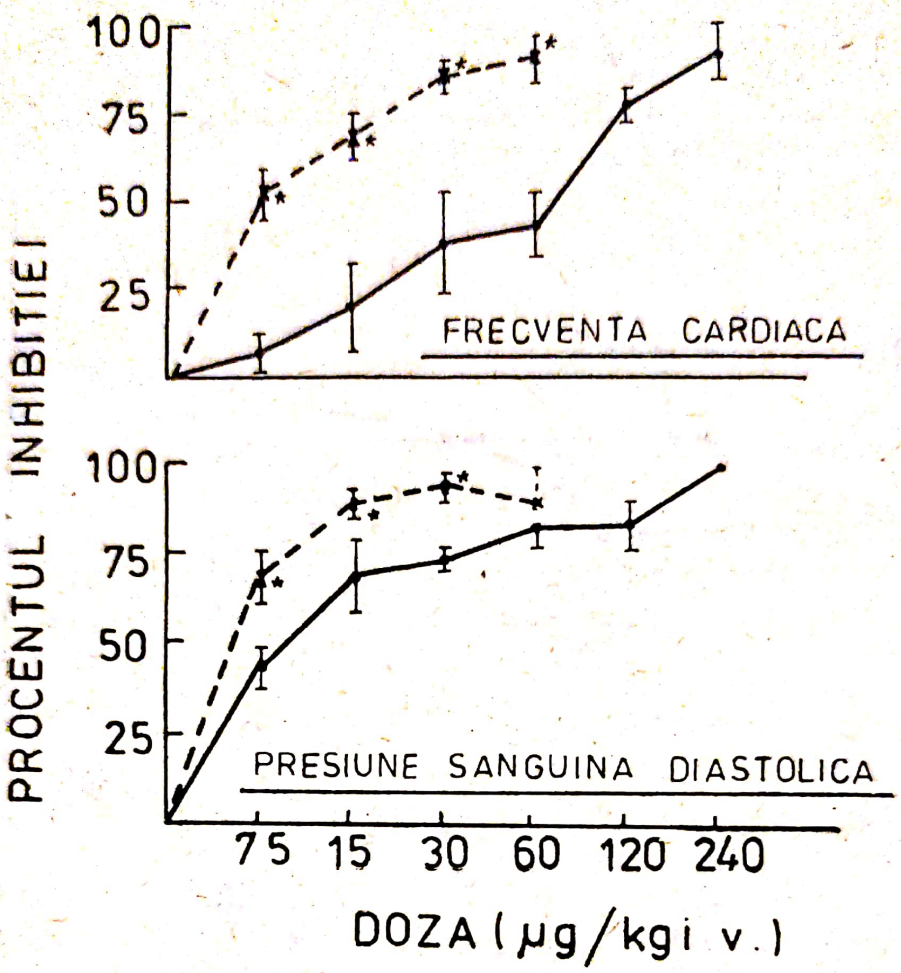


Fig. 42 — Aspecte comparative ale unor acțiuni farmacodinamice a nadolului și propranololului (după Antonaccio și DeForrest)
X——X Nadolol
O— Propranolol

donat) apoi propranololul, sotalolul și timololul în tratamentul post infarct pentru prevenirea recidivei (89 bis, 76).

Decorde (43), făcînd studii comparative, constată că într-o perioadă de 12 luni de la infarctul de miocard tratamentul cu propranolol și timolol scade semnificativ mortalitatea față de lotul de bolnavi netratați.

Labetalolul (Tandrate®) este o substanță cu proprietăți alfa și beta-blocante. El nu are activitate intrinsecă simpaticomimetică. Nu blochează egal ca intensitate $beta_1$ și $beta_2$ receptorii avînd pe $beta_3$ un efect mai slab. Efectele sale bronhoconstrictoare la astmatici sînt neglijabile și de aceea el poate fi utilizat ca antihipertensiv în caz de asociere a HTA cu astmul bronșic Timpul său de înjumătățire plasmatică este de 3—4 ore. Doza zilnică este de 300 mg pînă la 3 000 mg (138), această doză fiind divizată în 3 prize egale (una la 8 ore). Se consideră foarte util Labetalolul la pacienții cu feocromocitom.

Administrarea intravenoasă de labetalol produce o reducere a tensiunii sistolice fără modificări majore în homeostazia organismului, ceea ce ar face util medicamentul în suprimarea puseurilor de HTA. Variații a cîtorva constante biochimice (reflectînd funcția renală) după tratament 4 luni cu labetalol este prezentat în tabelul Nr. 44 (după Zech și colab.) (170).

TABELUL NR. 44

INFLUENȚA TRATAMENTULUI CU LABETALOL ASUPRA UNOR CONSTANTE FIZIOLOGICE (DUPĂ ZECH ȘI COLAB.) (170)

Parametrul studiat	Valori medii		Semnificația statistică
	Înainte de tratament	După 2—4 luni de tratament (400—1 800 mg pe zi)	
uree plasmatică (g)	0,65	0,61	NS
creatinina plasmatică (mg)	26,4	24,3	NS
clearence uree (ml/min)	33,8	34,2	NS
clearence creatinină (ml/min)	63,7	64,8	NS
clearence insulină (ml/min)	62	62	NS
clearence PAH (ml/min)	316	356	NS

Labetalolul dă rezultate bune în HTA severe (38, 131) și uneori numai monoterapia cu labetalol este suficientă pentru normalizarea valorilor tensionale. Un avantaj important al labetalolului este că cinetica sa nu este prea mult influențată de insuficiență renală.

3) Tranchilizante minore

Acestea au un rol important îndeosebi în tratamentul HTA de stress. Actualmente datorită suprasolicitării profesionale precum și a factorilor de stress specifici marilor aglomerări urbane asocierea tranchilizantelor este deosebit de utilă în unele cazuri de tratament a HTA. Dintre aceste tranchilizante minore amintim :

—meprobamatul (agent cu acțiune anxiolitică bună introdus în terapie în 1955).

Doza zilnică 800—1 600 mg.

— metaqualona—care pe lîngă proprietățile sedative are și efecte antispastice.

Doza zilnică de 400—800 mg uzuală.

— benzodiazepine—Diazepan (Valium^{R})
— Oxazepan
— Nitrazepan
— Flurazepan
— hidroxizin
etc :

Unele dintre benzodiazepine au și importante efecte hipnotice influențînd însă mai puțin somnul cu unde rapide decît barbituricele. Mecanismul lor de acțiune tinde abia acum să fie elucidat. În ultimii cinci ani s-au evi-

denţiat în SNC două populaţii de receptori pentru benzodiazepine (150). Există de asemenea un efect de stimulare a eliberării de acid gamma-amino butiric (GABA) şi a fixării lui pe receptorii săi din SNC. Cîteva aspecte uzuale legate de posologia şi farmacocinetica unor benzodiazepine uzuale sînt prezentate în tabelul Nr. 45 (după Rogers şi colab.) (138).

hidroxizinul (Atarax®)

Prin sine însele benzodiazepinele au o uşoară acţiune de reducere a debitului cardiac, a frecvenţei cardiace şi de scădere a tensiunii arteriale sistolice. Bromazepamul scade atît presiunea arterială sistolică cît şi pe cea diastolică fără a modifica semnificativ frecvenţa cardiacă şi scăzînd uşor cererea de oxigen a miocardului (130).

4.) Ganglioplegice

Primul ganglioplegic este tetraetilamoniul (TEA) a cărui acţiune a fost studiată începînd cu lucrările lui Marshall din 1913 şi Burn şi Dale (1915) şi care a fost şi primul membru al acestei grupe de medicamente pe care Perreira şi Acheson 1946 au sugerat să fie utilizat în terapeutica HTA (67). Cu toate deceniile ce au trecut de atunci, ganglioplegicele nu sînt nici azi o medicaţie de utilizare în tratamentul de fond al HTA ci sînt utilizate în suprimarea paroxismelor tensionale ce pun în primejdie imediată viaţa bolnavilor.

Deşi în practica terapeutică s-au utilizat mai multe ganglioplegice cum sînt hexametoniu, pentolenium, clorisondamina şi trimetidinium, azi se consideră cel mai bun medicament din acest grup este camsilatul de trimetafan (Arfonad®) care se perfuzează în doză de 0,3—3 mg/min determinînd o reducere rapidă chiar brutală a valorilor tensionale. Se mai utilizează mecamilamina (Inversine®) în doze de 2,5 mg de 2 ori/zi.

Utilizarea mai largă a ganglioplegicelor în tratamentul HTA este frînată de efectele secundare severe ale acestei grupe de medicamente dintre care menţionăm hipotensiunea ortostatică, ileus paralitic, retenţie urinară, constipaţie, cicloplegie. În cazul mecamilaminei la acestea se mai adaugă puternice efecte pe sistemul nervos central ce determină tremurături. confuzie, depresie etc.

5) Alfa-blocantele adrenergice

Alfa-blocantele adrenergice neselective se utilizează de mult în tratamentul HTA, dar cu excepţia HTA din feocromocitom nu constituie o medicaţie uzuală în hipertensiune arterială.

Fenoxibenzamina (Dibenzyline®) şi dibenamina (ambele din grupa haloalkilaminelor) se utilizează din 1946. Ele produc scăderea tensiunii arteriale şi la subiecţii normali şi la hipertensivi dar dau o puternică hipotensiune ortostatică, mioză, mari dificultăţi în ejaculare.

Tolazolina (Priscol®, Perifen®) este mai mult utilizată în tratamentul unor arteriopatii periferice obstructive decît în HTA.

Fentolamina (Regitina®) utilizată în diagnosticul, tratamentul, pregătirea preoperatorie şi intraoperatorie în HTA dată de feocromocitom. Unii

TABELUL NR. 45

CARACTERISTICI FARMACOCINETICE ȘI POSOLOGIA UNOR BENZODIAZEPINE (DUPĂ ROGERS ȘI COLAB.) (138)

Denumire comună internațională	Nume comercial	Doza terapeutică la adult pentru efect anxiolitic (mg/zi)	Timp de înjumătățire t 1/2 (h)	Metabolitul major
Clordiazepoxid	Librium	30—100	5—30	Desmetilclordiazepoxid
Diazepam	Valium	6—30	20—50	Demoxepam
Clorazepat	Traxene	15	30—60	Desmetildiazepam
Oxazepam	Serenid	45—120	5—20	Desmetildiazepam
Medazepam	Nonbrium	15—30	Date insuficiente	Desmetilmedazepam
Lorazepam	Ativan	1—10	10—15	Desmetildiazepam
Temazepam	Euhypnos	Are îndeosebi efect hipnotic	5—6	—
Nitrazepam	Mogadon	Are îndeosebi efect hipnotic	18—28	—
Flurazepam	Dalmane	Are îndeosebi efect hipnotic	2	Hidroxietilflurazepam
Clonazepam	Ruvotril	4—8	22—38	—
Triazolam	Halcion	0,125—0,25	2—4	—
Clobazam	Frisium	20—30	18—22	N-desmetilclobazam

Scanned with OKEN Scanner

autori susţin că fentolamina ar avea şi o acţiune musculotropă directă vazodilatatoare. Atît fentolamina şi tolazolina cresc eliberarea de noradrenalină prin blocarea receptorilor $alfa_2$ presinaptici şi pot determina pe această cale aritmii (îndeosebi pe cordul ischemic).

Alcaloizii din ergot sînt cele mai vechi substanţe alfa-blocante cunoscute. Ca structură chimică aceste substanţe sînt derivaţi de acid lisergic. Aceşti alcaloizi sînt: ergotamina, ergocornina, ergosina, ergocristina, ergocriptina. Toţi aceşti alcaloizi au şi un efect mai mic sau mai mare de blocare a receptorilor serotoninici.

Ergotamina este cel mai utilizat dintre aceşti alcaloizi. Are şi acţiune musculotropă stimulantă a musculaturii netede. Medicamentul deprimă stimularea baro-şi chemoreceptorilor vasculari.

Utilizarea principală este migrena. În HTA folosirea este redusă. Produce, vomă, greţuri, bradicardie prin stimularea vagului.

Dihidroergotoxina are proprietăţi alfa-blocante dar nu a dat rezultate în HTA.

Alcaloizii din Corinanthe yohimbe (dintre care principal este yohimbina) au o oarecare acţiune alfa-blocantă. Stimulează centrii erectori medulari şi se utilizează ca afrodisiac.

Alte alfa-blocante sînt piperoxanul, dibozanul, azapetina etc., toate fără utilizare practică în HTA.

Atîta vreme cît nu s-au găsit alfa-blocante specifice, blocantele alfa-adrenergice nu s-au impus în tratamentul HTA.

Sintetizarea şi utilizarea după 1975 a prazosinului care este un $alfa_1$-blocant specific a modificat situaţia, acest medicament impunîndu-se ca o valoroasă medicaţie a HTA care, spre deosebire de beta-blocante, nu inhibă lipoliza şi nu favorizează obezitatea. Prazosinul scade tonusul arterial şi venos fără a influenţa activitatea inimii. Unii autori susţin că are şi o acţiune musculotropă directă.

La debutul tratamentului cu prazosin (Minipress^R) poate apare hipotensiune ceea ce presupune precauţii şi debutul terapiei cu doze mici şi progresive crescînde. Doza zilnică este de 3—20 mg divizată în 3—4 doze parţiale (96, 69, 34).

Indoramina este un alfa-blocant cu specificitate înaltă pentru receptorii $alfa_1$ postsinaptici utilizat cu succes în tratamentul HTA (40, 29, 133). Acest medicament are şi un efect stabilizator membranar ceea ce pare a fi util în terapia unor aritmii cardiace.

În comparaţie cu propranololul, unul dintre cele mai folosite medicamente în terapia HTA, indoramina prezintă avantajul că scade rezistenţa vasculară periferică (pe care propranololul nu o modifică sau o creşte (59) şi nu influenţează semnificativ lipoliza. De asemenea indoramina nu modifică semnificativ debitul şi frecvenţa cardiacă. S-au comparat efectele terapeutice ale propranololului 3×40 mg/zi per os cu cele ale indometacinei 3×25 mg/zi per os arătînd că la pacienţii trataţi cu beta-blocant tensiunea arterială scade de la $181,3 \pm 14,2$ mm Hg (sistolica) şi $1,8 \pm 3,2$ mm Hg (diastolica) la 15 $252,9$ mm Hg (sistolica) şi $95,7 \pm 3,6$ mm Hg (diastolica) după 12 săptămîni de tratament iar în cazul indoraminei scăderea este de la $188,3 \pm 18,9/118,4 \pm 8,7$ mm Hg la $144,7 \pm 7,3/95, 7 \pm 2,5$ mm Hg. După

cum s-a constatat efectele terapeutice sînt foarte asemănătoare, dozele de indoramină fiind mai mici.

Bradicardie sinusală s-a întîlnit la circa 39% din pacienții tratați cu propranolol pe cînd indoramina scade frecvența cardiacă în medie cu numai 5 bătăi/minut.

Dintre efectele secundare întîlnite la administrarea de indoramină menționăm ulcerul, oboseala, somnolența, rareori tulburări de echilibru, cefalee, cîștig în greutate.

76. Neurosimpatoliticele

Constituie o medicație majoră, aflată azi în prim planul ansamblului terapeutic al HTA. Aceste substanțe acționează asupra terminațiilor nervoase simpatice.

Principalii compuși din această grupă sînt :

— Clonidina
— Alcaloizii din Ranwolfia serpentina
— Alfa-metil DOPA
— Guanetidina

Clonidina (Haemiton®, Catapressan®) este unul dintre cele mai puternice substanțe antihipertensive cunoscute azi. A fost introdusă în terapie în urmă cu 15 ani dar mecanismul prin care acționează a rămas mult timp neclar. În 1978 s-a demonstrat că principalul mod în care își exercită efectul clonidina este stimularea receptorilor $alfa_2$ presinaptici și prin aceasta de inhibare a eliberării de noradrenalină în sinapsele adrenergice din sistemul nervos central (155). Sediul principal de acțiune a clonidinei în SNC este bulbul (67). În felul acesta clonidina realizează o reducerea a eliberării de mediator prin acțiune pe receptorii $alfa_2$ presinaptici.

Administrarea intravenoasă de clonidină duce la un răspuns hemodinamic bifazic. Inițial există o ușoară și rapid trecătoare creștere presională (probabil pentru că deși este un $alfa_2$ agonist are un slab efect și pe $alfa_1$ receptori vasculari) urmată de o scădere persistentă a presiunii arteriale. Durata efectului hipotensiv după o doză orală obișnuită de clonidină este de circa 8 ore. Doza zilnică variază între 150 μg și 1 600 μg (pînă la 2 000 μg) per os.

Clonidina dă uneori hipotensiune ortostatică și rareori impotență sexuală. Întreruperea bruscă a tratamentului poate da crize hipertensive. Unele antidepresante triciclice și cum sînt imipramina și desimipramina reduc efectul clonidinei și administrarea asociată a acestor medicamente trebuie evitată.

Dintre efectele secundare întîlnite la clonidină mai menționăm somnolența (88). Clonidina s-a mai utilizat cu succes în unele cazuri de migrenă și în tratamentul unor „bufeuri de menopauză“ (104).

Metil DOPA (Aldomet®, Dopegyt®) este utilizat ca antihipertensiv de peste 20 de ani. Punctul de vedere asupra principalului mecanism prin care-și exercită acțiunea a variat permanent. S-a considerat că este o substanță ce înlocuiește DOPA și duce la sinteza de metilnoradrenalină (fals

mediator) cu proprietăți de mediator mult diminuate față de noradrenalină iar apoi s-a observat că inhibă decarboxilarea ce transformă DOPA în dopamină și 5-hidroxitriptofanul în 5-hidroxitriptamină reducînd astfel cantitatea de mediator din terminațiile nervoase (în SNC îndeosebi). S-a observat că alfa-metil DOPA reduce mult și cantitatea de noradrenalină din terminațiile nervoase simpatice periferice.

La nivelul sistemului nervos central se pare că ar acționa predilect în centrii vazomotori.

Produce sedare atît la animale cît și la om.

Secreția de renină este și ea dependentă de metil DOPA. Dozele zilnice-sînt de 250 mg de 3 ori/zi per os. Finch și Halusler (58) susțin că o parte a efectului antihipertensiv ar fi datorat și deducerii rezistenței vasculare renale pe care o produce acest medicament.

Între efectele secundare ale acestui medicament menționăm hipotensiunea ortostatică, cefaleea, trombocitopenii, anemie hemolitică, leucopenii constipație, grețuri, uneori depresie, deprimarea libidoului, uneori impotență sexuală.

Datorită interferențelor pe căile dopaminergice, se întîlnește ginecomastie, tulburări în secreția de prolactină și galactoree.

Receptorii dopaminergici au fost identificați pe musculatura netedă îndeosebi pe cea vasculară.

La nivelul terminațiilor nervoase simpatice existînd și receptori dopaminergici presinaptici.

Guanetidina (Ismelin®) este un medicament ce blochează captarea și stocarea noradrenalinei în terminațiile nervoase simpatice ducînd la depleția acestora în mediator chimic. Doza zilnică variază mult (de la 10 la 250 mg per os.) Absorbția ei digestivă nu este completă. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 5 zile (104). Efectele antihipertensive ale acestui medicament sînt puternice dar numeroasele sale efecte secundare determină reținere în utilizare din partea multor medici ca și a unora dintre bolnavii hipertensivi

Dintre efectele secundare menționăm :

— puternica hipotensiune ortostatică
— creșterea secreției gastrice și uneori producerea de diaree
— inhibarea ejaculării
— importante tulburări de potență sexuală
— congestie nazală
— bradicardie

Efectele guanetidinei sînt predominent periferice deoarece ea pătrunde slab în SNC

Înrudite cu guanetidina sînt guanoxanul, guanoclorul, debrisochina, betanidina.

Betanidina (Esbatal®) are o acțiune mai scurtă și mai rapidă decît guanetidina. Se absoarbe oral în proporție de 60%. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 8—15 ore (138).

Debrisochinul (Declinax®) este un antihipertensiv cu mari variații de acțiune de la individ la individ (doza necesară pentru acțiune terapeutică poate fi de 40 ori mai mare la un bolnav decît la altul). Există diferențe genetice

importante între indivizi în ceea ce privește metabolizarea acestei substanțe Timpul de înjumătățire plasmatic este de 11—26 ore.

Rezerpina (Serpasil®, Sandril®, Lemiserp®) este o substanță cu acțiune antihipertensivă obținută din planta Rauwolfia serpentina originară din India. Denumirea și descrierea plantei a dat-o botanistul francez Plumier în 1703 și se pare că hindușii au folosit-o încă din antichitate în terapeutică. Efectele vazodepresoare ca și unele efecte pe sistemul nervos central au fost observate în 1931 dar intrarea în terapeutica modernă s-a făcut după 1950. Rezerpina a fost izolată în stare pură în 1952. În Rauwolfia există circa 50 de alcaloizi dar cu valoare în terapia antihipertensivă s-au dovedit alături de rezerpină (și pe o scară mult mai restrînsă decît ea) doar deserpidina (Harmonyl®), metoserpidina și rescinamina (Moderil®).

Mecanismul de acțiune al rezerpinei constă în depletizarea stocurilor de catecolamine și de serotonină din terminațiile nervoase. Exercită acest efect și în SNC și în periferic. Rezerpina pare a avea și alte mecanisme de acțiune. Astfel după administrarea intraarterială se constată vazodilatația periferică precum și o deprimare a unora dintre caracterele funcționale miocardice. Administrarea cronică chiar în doze mici produce modificări morfologice miocardice. Rezerpina se absoarbe bine oral și se însoțește de un efect sedativ. Dintre efectele secundare ale acestui medicament menționăm tulburări extrapiramidale, depresie, care poate merge pînă la tentație de suicid. Deoarece rezerpina stimulează secreția de gastrină. are loc o stimulare a secreției de suc gastric și uneori se ajunge la apariția de ulcere gastrice sau duodenale. Administrarea cronică la femei pare a duce la cresterea incidenței neoplasmului de sîn. Creșteri în greutate, congestie nazală și diminuarea libidoului se întîlnesc frecvent după tratamentul cu acest medicament. Doza zilnică în tratamentul hipertensiunii arteriale variază între 0,25 — 1 mg Rezerpina nu se va da niciodată pacienților care în antecedente au avut episoade depresive.

7) Substanțe cu acțiune musculotropă directă

În această categorie intră o serie de substanțe antihipertensive eficiente care determină vazodilatație prin acțiune directă pe fibra musculară netedă vasculară. Dintre ele mai importante sînt :

— diazoxidul
— hidralazina
— minoxidilul
— nitroprusiatul de natriu

Diazoxidul (Hyperstat®, Eudemine®) este un vazodilatator direct foarte puternic capabil să normalizeze tensiunea arterială în cele mai severe cazuri de HTA (51, 95). Este un medicament rezervat crizelor hipertensive. Datorită legării sale periferice plasmatice ceea ce-i reduce mult eficiența, este nevoie ca toată doza de diazoxid să fie administrată intravenos în 10—20 secunde. Efectul de scădere a tensiunii se instalează rapid. Doza pentru adult este de circa 5 mg/kg (aproximativ 300 mg pentru un adult de greutate medie).

Diazoxidul are o acțiune de reducere a răspunsului presor la noradrenalină și angiotensina II. Diazoxidul dilată arteriolele dar au un efect slab asupra venelor.

Dintre efectele secundare observate la administrarea acestui medicament menționăm producerea de hiperglicemie și reducerea toleranței la glucoză prin deprimarea secreției de insulină. Scade filtrarea glomerulară și determină retenția de apă și sare. Asocierea sa cu diuretice în tratamentul HTA este foarte indicată. Are un efect puternic relaxant asupra uterului negravid sau gravid și de aceea nu se poate administra în timpul travaliului dar s-a propus utilizarea sa în prevenirea nașterii premature.

Hidralizina (Apresoline®) are o puternică acțiune de reducere a rezistenței vasculare îndeosebi prin relaxarea arteriolară. Patul vascular precapilar este mai puternic relaxat decît cel postcapilar. Rezistența vasculară scade în toate țesuturile vasculare importante cum sînt cel renal, cerebral, coronarian, splanhnic etc. Reflexele cardiovasculare și funcționarea cordului nu sînt influențate.

Hidralazina este absorbită complet pe cale digestivă (după administrarea orală), obținîndu-se o concentrație plasmatică maximă la circa o oră după administrarea orală). Circa 85% din medicament se leagă de proteinele plasmatice. Timpul de înjumătățire a concentrației plasmatice variază între 1,5 și 4 ore (138).

Metabolizarea hidralazinei se face la nivel hepatic prin acetilare și depinde de ON-acetil-transferaza hepatică. Filtrarea glomerulară și volumul de urină nu sînt afectate semnificativ de hidralizină.

În cei peste 30 de ani de utilizare, hidralizina s-a dovedit a fi unul dintre cele mai larg folosite medicamente antihipertensive. Efectele sale secundare sînt de gravitate redusă iar eficiența relativ ridicată. Dintre efectele secundare menționăm palpitații, cefalee, lacrimare, congestie nazală, parestezii, anorexie, grețuri, tremurături, neuropatie periferică legată probabil de perturbări în metabolismul și acțiunea piridoxinei.

Se formează niște complexe hidralazină-piridoxină, ce perturbă activitatea piridoxinei ducînd la neuropatie ce poate fi prevenită sau tratată prin aport exogen de vitamina B_6.

Rare ori apare anemie sau leucopenie. Dozele mari de circa 400 mg/zi duc uneori în caz de utilizare cronică la apariția unui sindrom lipoid cu prezența de celulele și de factor antinuclear plasmatic.

Minoxidilul (Loniten®) este un antihipertensiv modern foarte puternic. Dilată mult mai intens arteriolele decît venele. Are o acțiune musculotropă directă pe mușchiul neted vascular. Scade rezistența vasculară renală fără a afecta filtrarea glomerulară. Doza zilnică crește progresiv de la 5 la 30—40 mg/zi per os. Dintre efectele secundare ale minoxidilului menționăm hirsutismul și efuziunile pericardice fapt pentru care unii autori recomandă examenul ecocardiografic al pacienților ce primesc tratament cu minoxidil.

Nitroprusiatul de natriu (Nipride®) este o substanță antihipertensivă cunoscută de peste 50 de ani dar care a început să fie aplicată pe scară largă abia în ultima vreme.

Este o substanță cu efect musculotrop direct ce produce atunci cînd este perfuzată o vazodilatație puternică. Relaxează atît musculatura netedă

arteriolară cît și pe cea venoasă. Efectele sale pe musculatura uterină și gastro-intestinală sînt slabe. Crește ușor secreția de renină.

Mulți autori (1, 124) îl consideră ca fiind unul dintre cele mai bune medicamente în rezolvarea urgențelor hipertensive (1, 124). Efectul substanței durează atîta timp cît este perfuzată. Se administrează în doze de circa 3 μg/kg/minut începîndu-se cu doze de 0,5—1,5 μg/kg/minut (44).

Tensiunea arterială (atît sistolică cît și diastolică) scad cu 30—40% față de valorile inițiale ceea ce permite normalizarea valorilor tensionale în cele mai severe pusee de HTA.

Pentru administrare, conținutul fiecărei fiole de 50 mg nitroprusiat se dizolvă în 250—500 ml ser glucozat 5%. Este o substanță valoroasă pentru că-și instalează acțiunea imediat și poate fi perfuzată pînă apare efectul farmacoterapeutic al altor medicamente antihipertensive.

Timpul de înjumătățire plasmatic al nitroprusiatului este de cîteva secunde. Principalul produs de metabolism format este tiocinatul ce se elimină urinar.

Uneori (rar) se întîlnește tahifilaxie la administrarea de nitroprusiat de natriu (138).

Dintre efectele sale adverse menționăm grețuri, anorexie, vomă, palpitații, tremurături musculare, dureri retrosternale și musculare, methemoglobinemie.

Pe lîngă utilizările sale îm tratamentul hipertensiunii arteriale nitroprusiatul de sodiu este valoros și în tratamentul șocului ca și în unele forme de insuficiență cardiacă (deoarece reduce atît pre cît și postsarcina cardiacă).

Indapamina (Natrilix®) este un antihipertensiv modern intrat în practică după 1977. Ea este un derivat indolic despre care inițial s-a crezut că-și exercită acțiunea antihipertensivă la nivel renal dar ulterior s-a demonstrat că acționează direct pe mușchiul neted vascular (28, 62, 59). Cu o viață medie plasmatică de 18 ore, indapamina este considerată unul dintre cele mai active antihipertensive actuale, utilizată singură sau în combinații cu alte antihipertensive. Toleranța la indapamină este foarte bună, doar 1,3% din numărul de pacienți studiați de Whuby și colab. (161) fiind nevoiți să întrerupă tratamentul. Între efectele secundare întîlnite menționăm cefaleea, greața (la 1,2% din pacienții tratați), oboseala (la 2,6% din pacienți). Frecvența cardiacă este practic nemodificată. Pacienții peste 65 ani tolerează la fel de bine inadapamina ca și tinerii. Doza zilnică uzuală este între 2,5—7,5 mg/zi per os (1—3 comprimate).

Între asocierile medicamentoase de valoare pe care industria farmaceutică le pune la dispoziția medicilor în scopul tratării hipertensiunii arteriale se numără și Prestim^{R}-ul, asociere ce cuprinde 10 mg de timolol (beta-blocant) și 2,5 mg bendroflurazidă pe comprimat. Asociind un beta-blocant cu un diuretic tiazidic dar care are și o acțiune directă musculotropă vazodilatatoare s-au obținut cu Prestim® rezultate bune în cazuri de HTA rezistente la alte terapii. Ellis și Wood (52) raportează normalizări de tensiune arterială la 81% din pacienți cu numai 2 comprimate/zi din aces medicament.

8) Neuroleptice

Unele substanţe neuroleptice utilizate în tratamentul diverselor psihoze şi îndeosebi a schizofreniei au şi o acţiune de reducere a tensiunii arteriale, fapt pentru care se utilizează în tratamentul crizelor hipertensive.

Dintre neuroleptice îndeosebi butirofenonele (haloperidol, dihidrobenzperidol, fluoperidol) s-au utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Aceste substanţe sînt puternic blocante ale receptorilor dopaminergici exercitînd însă o acţiune alfa-blocantă. Mecanismul acţiunii antihipertensive este contraversat.

Administrată în perfuzie, dopamina scade presiunea sanguină acţionînd cu siguranţă pe receptorii dopaminergici la animalele tratate cu un alfa-blocant adrenergic (32)

Acţiunea pe receptorii dopaminergici presinaptici descoperiţi în unele paturi vasculare a fost şi ea luată în consideraţie dar se pare că nu poate fi o explicaţie deoarece aceşti receptori presinaptici cînd sînt stimulaţi de dopamină reduc eliberarea presinaptică de noradrenalină (32) şi deci blocarea lor trebuie să ducă la creşterea eliberării acestei catecolamine.

Efectul pe SNC este considerat esenţial de alţi autori. Noi considerăm că butirofenonele ar putea acţiona în scăderea presiunii arteriale între altele şi prin stimularea sintezei de prostaglandine E şi prostaciclină în peretele arterial. Efectul unei doze de 5 mg dihidrobenzperidol (Droperidol®) asupra tensiunii arteriale este prezentat în tabelul nr. 46 (după Kovachi) (97)

Şi unele fenotiazine neuroleptice cum este clorpromazina se utilizează în puseul de hipertensiune arterială dar efectul lor este de circa 3 ori mai slab decît cel dat de dihidrobenzperidol (16)

9) Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I în angiotensină II

Ideea inhibării enzimei de conversie ca tratament în hipertensiune arterială este mai veche, dar primele aplicaţii terapeutice în clinica umană s-au făcut în 1978 utilizîndu-se captoprilul (SQ-14 225) pus la punct de firma

TABELUL NR. 46

INFLUENŢA DROPERIDOLULUI R ASUPRA TENSIUNII ARTERIALE LA OM ÎN CRIZA HIPERTENSIVĂ

Momentul măsurării tensiunii arteriale	Presiunea arterială (mm Hg)			
	TA sistolică	P	Diastolică	P
Valori înainte de tratament	220 ± 3	—	120 ± 2	—
10 minute după administrarea a 5 mg Droperidol	195 ± 4	0,05	110 ± 2	0,01
20 minute după administrarea a 5 mg Droperidol	180 ± 2	0,001	100 ± 3	0,01
30 minute după administrarea a 5 mg Droperidol	170 ± 2	0,001	95 ± 1	0,001

Squib. Azi se cunosc mai mulți inhibitori ai acestei enzime ce pot fi împărțiți în două grupe:

a) cu structură polipeptidică

— în această grupă sînt incluse teprotidul (SQ 20 881) cu structura: Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pro

b) cu structura nepeptidică

Această grupă are mai mulți reprezentanți dintre care în practică au intrat captoprilul și enalaprilul (MK 421) dar sînt intens cercetate și alte substanțe cum ar fi acidul enalaprilic, MK 521 (analogul lizinic al acidului enalaprilic, S-9 490-3, YS-980, SA-446 și alții) (fig. Nr. 43 după Richer și Giodicelli) (166)

Studiind modul de acțiune al acestor inhibitori asupra enzimei de conversie Cushman și colab. arată că gruparea carboxil din structura inhibitorilor se leagă de o porțiune a enzimei încărcată pozitiv, gruparea $-C(=O)-N-$ se fixează de enzimă prin legături de hidrogen, nucleul prolinic terminal favorizează legarea inhibitorului de enzimă iar gruparea sulfhidrilică a captoprilului sau cel de al doilea carboxil al acidului enalaprilic se fixează de atomul de Zn^{++} al enzimei În cazul acidului enalaprilic această legare este întărită de gruparea fenil terminală.

Antagonismul acestor inhibitori este foarte specific față de enzima de conversie pe care, de exemplu, captoprilul o inhibă de 50 000 de ori mai puternic decît acțiunea aceluiași inhibitor față de tripsină sau chimotripsină (140). Acțiunea inhibitoare nu se manifestă numai la nivelul plasmei sanguine ci și în țesuturi îndeosebi în peretele vascular (154) și în SNC.

În țesuturi, enalaprilul este transformat în acid enalaprilic care este o formă mult mai activă și exercită de fapt efectul antihipertensiv. Inhibiția maximă a activității enzimei de conversie se întîlnește la 30—60 minute după administrarea orală de captopril atît la omul normal (36, 34, 27) sau hipertensivi (139, 148).

După administrarea de enalapril sau de acid enalaprilic inhibiția maximă se obține la 2—6 ore după administrarea orală. La bolnavul hipertensiv ce face tratament cronic cu captopril, activitatea enzimei de conversie revine la normal după 12 ore de la ultima priză orală (100 mg) dacă funcția renală (136).

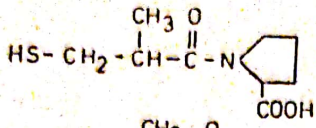
Scăderea tensiunii sistolice după doza orală de 25 mg de captopril este de circa 15 mm Hg. Efectul antihipertensiv maxim se obține la 1—2 ore după captopril și la 4—6 ore după administrarea orală de enalapril Captoprilul și enalaprilul cresc fluxul plasmatic renal dar nu modifică semnificativ filtrarea glomerulară. Natriureza este ușor stimulată de aceste substanțe (43 bis, 63).

După administrarea inhibitorilor enzimei de conversie, nivelul angiotensinei T în plasma sanguină crește iar nivelul aldosteronului scade (89). Aceste medicamente stimulează sinteza de kinine plasmatice și se pare și de prostaglandine din grupul E a căror secreție urinară Hornych și colab. (85) o găsesc crescută. Nivelul vazopresinei plasmatice scade iar nivelul catecolominelor rămîne constant în timpul tratamentului cu captopril.

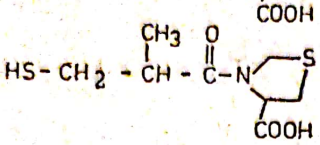
Scanned with OKEN Scanner

INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE
(după RICHER şi GIUDICELLI)

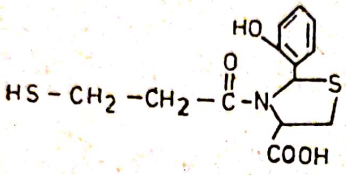
Glu - Trp - Pro - Arg - Pro - Gln - Ile - Pro - Pro
Teprotid (SQ - 20881)



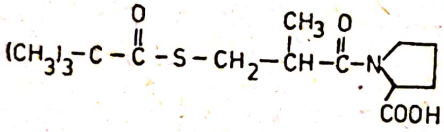
Captopril (SQ - 14225)



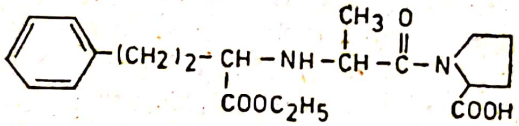
YS - 980



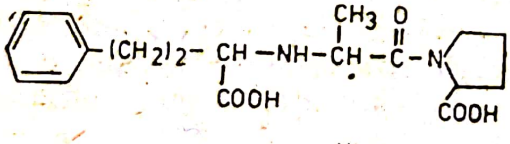
SA - 446



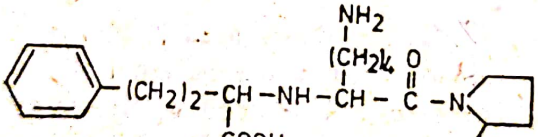
RHC - 3659



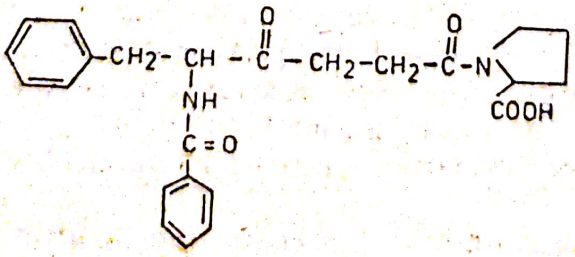
ENALAPRIL (MK - 421)



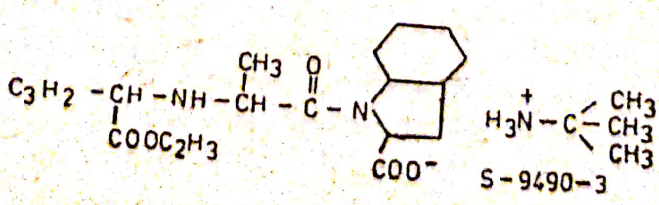
ACIDUL ENALAPRILIC



MK - 521 (analogul acidului enalaprilic)



SRI



S - 9490 - 3

Fig. 43 — Structura unor inhibitori ai enzimei de conversie (după Richer şi Gindicelli)

Rezorbția digestivă a captoprilului este foarte bună circa 70—75% din cantitatea administrată per os se regăsește în plasma sanguină la 15 minute după administrare. O doză orală de 100 mg captopril dă o concentrație maximă sanguină de 670 — 900 μg/ml. El trece bariera placentară atingînd în sîngele fetal o concentrație de 15% din cea prezentă în sîngele mamei. Captoprilul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de circa 30% (111) El trece și în laptele matern. Eliminarea sa se face predilect urinar (75% din substanța administrată). La 4 ore după administrarea în urină se regăsește 38% din disulfura de captopril și 26% sub formă de alți metaboliți.

Urmărind eliminarea urinară 24 de ore se ajunge la concluzia că 38% din captopril se elimină nemodificat și 62% sub forma de metaboliți. Circa 15% din captopril se elimină biliar și se regăsește în fecale (99). Enalaprilul atinge concentrația plasmatică maximă la 1 oră după administrarea orală, iar acidul enalaprilic la 4 ore după administrare. După 10 mg enalapril administrat oral se atinge o concentrație serică de 60 ng/ml.

Fixarea pe proteine a acidului enalaprilic este mai mare decît cea a captoprilului atingînd 80%. Analogul lizinic al acidului enalaprilic (MK 521) are o absorbție digestivă mai lentă, concentrația maximă plasmatică întîlnindu-se la 7 ore după administrare. MK 521 nu este practic metabolizat în organismul uman eliminarea sa făcîndu-se prin fecale în proporție de 69± 23% și prin urină de 29±15% (nemodificat) (159). RHC-3 659 este rapid absorbit atingînd la 30 minute după administrare concentrația plasmatică maximă.

Corelația între concentrația plasmatică și activitatea terapeutică este slabă la captopril și foarte bună la enalapril.

Enalaprilul se dovedește eficient antihipertensiv și în diverse asociații. Astfel Fernandez și colab. (57) au obținut rezultate favorabile în tratamentul unor pacienți cu HTA medie și severă asociind 40 mg/zi enalapril cu 50 mg/zi hidroclorotiazidă și cu 250 mg alfametil DOPA/zi (numai dacă a fost necesar).

Biollaz și colab. (23), Ferguson și colab. (55) au dovedit că enalaprilul este un medicament eficient antihipertensiv. În doze de 10—40 mg/zi, singur sau asociat, el s-a dovedit eficient la pacienții cu HTA moderată sau severă (56).

Inhibitorii cunoscuți pînă acum ai enzimei de conversie nu au acțiune proprie directă asupra musculaturii netede vasculare (14), Captoprilul și analaprilul sînt eficienți în HTA esențială și în HTA renovasculară. Ei nu au efect în HTA din hiperaldosteronismul primar. Captoprilul duce la diminuarea rezistenței vasculare periferice cu 18—30% (153). Doze zilnice de 20 — 40 mg enalapril sau un efect antihipertensiv persistent 24 ore.

Scăderea tensiunii arteriale nu este însoțită de hipotensiune ortostatică și nici de variații ale volemiei sau greutății corporale a bolnavului. La bolnavii hipertensivi după 5—9 luni de tratament cu captopril, examenul ecocardiografic arată o reducere a dimensiunilor peretelui ventricular, o diminuare deci a hipertrofei ventriculare.

La pacienții cu insuficiență cardiacă normotensivi sau hipertensivi captoprilul și enalaprilul au efecte favorabile. Gomez și colab. (66) arată producerea unei diminuări cu circa 20—30% a rezistenței vasculare periferice la acești bolnavi la o doză de numai 25 mg captopril per os. Captoprilul

reduce și presiunea venoasă pulmonară și diminuă atît pre cît și post sarcina ventriculară ușurînd munca inimii și ameliorînd bolnavul.

Efectele secundare la administrarea de captopril, atribuite de unii autori existenței grupei sulfhidrice în molecula acestuia, sînt apariția de erupții cutanate, tulburări de gust, mai rar ușoară proteinurie și uneori neutropenie.

În general se poate considera că inhibitorii enzimei de conversie reprezintă o medicație valoroasă a HTA .

10) Alcaloizii din veratrum

Sînt substanțe ce se utilizează mai rar azi în tratamentul HTA. Principalul lor mecanism de acțiune se consideră a fi reflexul Bezold-Jarisch. După structura chimică există 3 grupe de alcaloizi (36):

— alchilamine
— esteralcaloizi
— alcaloizi glucozidici

În practică s-au utilizat (și rare ori se mai utilizează) protoveratrina A și protoveratrina B. Efectul lor este rapid și de aceea se pot folosi în urgențele hipertensive. Ptrotoveratrina A se utilizează în doze zilnice de 10 mg/zi iar protoveratrina B în doze de 5—25 mg/zi per os. ;

Amestecul 2 : 1 a protoveratrinei A cu protoveratrina B se utilizează sub forma medicamentului Tensatrin^{R}. Dintre efectele secundare ale acestor medicamente menționăm voma, scurte perioade de apnee, aritmii cardiace etc.

11) Saralazina

Este un octapeptid ca structură deosebit de angiotensina II prin aminoacizii terminali. Acționează prin antagonism competitiv cu angiotensina II pe receptorii vasculari ai acestuia. Are un efect antihipertensiv puternic, doza la administrarea intravenoasă în perfuzie fiind de 10—20 μg/kg/min (44).

12) Inhibitori ai deplasării calciului

Vor fi prezentați la terapia cardiopatiei ischemice.

În terapia HTA s-a mai utilizat și papaverina, azi complet depășită.

m) S-au făcut tentative de a folosi unii inhibitori de monoaminoxidază cum sînt pangilina (Eutonyl^{R}) pe motiv că inhibă eliberarea de noradrenalină din terminațiile nervoase simpatice dar nu a intrat în practica largă și rezultatele sînt controversate.

B) MEDICAȚIA HIPOTENSIUNII ARTERIAL

Hipotensiunea arterială este o afecțiune mai puțin severă ca hipertensiunea arterială dar care necesită și ea tratament medicamentos. Hipotensiunea arterială se clasifică astfel :

a) Hipotensiune primitivă (idiopatică) rară considerată a fi o consecință a unei insuficiențe a sistemului nervos simpatic și parasimpatic și

care se însoțește de anhidroză, insuficiență sexuală, tulburări sfincteriene și lipsa lacrimilor.

b) Hipotensiunea ortostatică secundară — mult mai frecventă — care poate avea un caracter permanent, cronic în afecțiuni ale sistemului nervos central (tabes, scleroza multiplă, tumori cerebrale etc.), boli ale sistemului nervos periferic (neuropatii, simpatectomie toracolombară etc). sau un caracter temporar în expuneri la căldură intensă, transpirații abundente, deshidratări, convalescență, afecțiuni febrile, medicație hipotensoare supradozată etc. Se mai întîlnește în cașexii, pericardita constrictivă, stenoza aortică, stări postinfecțioase, afecțiuni endocrine.

Medicația acestor stări are drept principii generale administrarea de substanțe presoare vasculare și umplerea patului vascular cu lichide care să substituie masa lichidiană pierdută. La aceasta se adaugă tratamentul cauzei ori de cîte ori poate fi făcut.

Ca medicație presoare ce se adresează musculaturii netede arteriale se utilizează îndeosebi :

— fenilefrina (Neo-Synephine®)
— efedrina
— metaraminolul (Aramine®)
— angiotensina II (Hypertensin®)
— metoxamina hidroclorică (Vasoxyl®)
— noradrenalina
— glucagonul

Se mai folosesc corticosteroizii care acționează preponderent în acest caz prin retenție de sodiu, acest ion crescînd răspunsul musculaturii netede vasculare la factorii presori.

C. TRATAMENTUL ANGINEI PECTORALE

Angina pectorală este o formă a cardiopatiei ischemice mai ales de cauză coronară. Fenomenele ischemice miocardice de alte etiologii (de exemplu cele din anemiile severe) sînt cu mult mai rare. Medicația anginei pectorale se adresează atît musculaturii netede coronariene cît și a altor procese miocardice sau coronariene. Unele medicamente acționează prin mai multe mecanisme și la mai multe nivele. Tocmai de aceea, vom expune unitar această terapie.

În principiu trei mari obiective sînt urmate de tratamentul antianginos :

— suprimarea durerii
— creșterea debitului circulator coronarian
— reducerea consumului de oxigen al miocardului
— reducerea muncii inimii

La aceasta se adaugă combaterea aritmiilor cardiace, foarte frecvent apărute pe fondul de ischemie și pun în primejdie adesea viața bolnavului.

Tratamentul anginei pectorale mai poate fi privit și ca tratament al crizei de angină pectorală și tratament de fond în angina pectorală fără a se putea face o delimitare absolută între aceste două terapii.

Principalele grupe de medicamente utilizate în tratamentul anginei pectorale sînt :

1) coronarodilatatoare — nitriții
— prenilamina
— carbocromen
— lidoflazina
— imolamina
— amiodanona

2) substanțe ce influențează deplasarea ionului de calciu
— nifedipina (și substanțe înrudite cum sînt niludipina, nitrendipina, felodipina etc.)
— perhexilenul
— verapamilul

3) beta-blocantele adrenergice

4) inhibitori ai agregării plachetare
— dipiridamolul
— dazoxibenul
— derivați sintetici de prostaciclină

1. Coronarodilatatoare

Nitriții sînt cunoscuți încă din secolul trecut. Nitroglicerina a fost sintetizată încă în 1846 de Sobrero, primul ei efect farmacologic observat fiind cefaleea intensă (rezultat al vasodilatației din circulația cerebrală).

În 1857 Brunton a administrat nitrit de amil (prin inhalație) în caz de dureri anginoase observînd dispariția durerii în circa 30—40 secunde. Asupra mecanismului de acțiune al nitriților au existat numeroase opinii. Încă în secolul trecut Lander Brunton a considerat că efectul favorabil al acestor substanțe în durerea anginoasă se datorește scăderii presiunii arteriale și reducerii muncii cordului.

Nitroglicerina și nitriții reduc pre și post sarcina cardiacă și scad consumul de oxigen al miocardului. Ei determină prin acțiune musculotropă directă vazorelaxarea venoasă și arterială. Fluxul sanguin coronarian crește. Rezistența vasculară periferică este diminuată. Uneori poate apare hipotensiune arterială și tahicardie reflexă. Fluxul vascular cerebral crește mult prin vazodilatație cerebrală ceea ce explică cefaleea. Nitrații relaxează și alte musculaturi netede din organism cum este și cea gastrosintensinală și esofagiană precum și cea uterină și bronșică. Între diferiți nitriți există și unele deosebiri de acțiune.

Astfel se pare că acțiunea dilatatoare coronariană a nitrilului de amil este mai puternică decît a nitroglicerinei. Gorlin și colab. (68) au susținut chiar că nitroglicerina nu are nici un efect coronarodilatator, dar acest efect coronarodilatator direct este azi demonstrat.

Dozele mici de nitroglicerină dilată preponderent patul vascular venos.

Metabolizarea nitriților se face preponderent hepatic sub acțiunea unei enzime (reductaza nitraților organici glutation-dependentă).

Administrarea intravenoasă de nitroglicerină scade pentru scurt timp tensiunea arterială sistemică.

În cursul anilor s-au găsit noi și noi modalități de acțiune farmacodinamică a nitroglicerinei și a altor nitrați. Astfel Grin și Fleckenstein (70) au arătat că nitroglicerina influențează influxul transmembranar de calciu fiind „un antagonist parțial de calciu" fapt însă negat de Kreye și colab. (98).

Alți autori atribuie un rol important modificării concentrației de GMP-ciclic în fibra musculară netedă.

Anderson și colab. (9) arată în 1980 că efectul vazodilatator al nitroglicerinei este datorat în mare măsură stimulării sintezei de PGI_2. Cum venele produc mult mai multă prostaciclină decît arterele (la om) s-ar putea explica astfel acțiunea vazodilatatoare preponderent venoasă a nitroglicerinei. Alți autori au evidențiat existența unui efect similar al nitroglicerinei la nivelul celulelor endoteliului vascular. Pe această cale se explică probabil și diminuarea acțiunii agregante plachetare a ADP-ului, colagenului, adrenalinei etc. de către nitroglicerină (73, 75).

Marcilla și colab. (117, 118) arată că perfuzarea cu nitroglicerină (10 μg/kg/min) intravenos determină o creștere semnificativă a eliberării de PGE_1 și PGE_2 în sîngele coronarian. Un fapt similar l-a demonstrat Ray și colab. (134) în cazul perfuziei de isosorbid dinitrat (160 μg/kg/min intravenos) la cîine. Kai și colab. (90) susțin că eliberarea de PGI_2 nu este importantă la nivel coronarian dar majoritatea autorilor arată că stimularea sintezei de lipide antiagregante plachetare și vazodilatatoare constituie o nouă valență terapeutică a mult folositei nitroglicerine.

Metz și colab. (112) susțin chiar că multe dintre medicamentele eficiente antianginoase își datoresc o parte din acțiunea lor stimulării sintezei de prostaciclină și prostaglandine E.

Nitroglicerina stimulează sinteza de PGI_2 și la nivelul altor organe; astfel Rottowski și colab. (135 bis) arată că sinteza de prostaciclină este crescută de nitroglicerină (0,75 m moli) cu $32 \pm 7\%$ la nivelul stomacului de șobolan. Doze mari de nitroglicerină reduc sinteza de TxA_2 (dozele obișnuite terapeutic nu o influențează). Nitroglicerina (10—100 μ moli/1) nu influențează sinteza de malondialdehidă din endoperoxizii intermediari. Influența nitroglicerinei asupra agregării plachetare induse de trombină, ADP și acidul arahidonic este prezentată în fig. Nr. 44 (după Rettkowski și colab.) (135 bis).

Se pare că nitroglicerina inhibă mai puternic agregarea plachetară dată de trombină. Astfel 7, 34 μ moli/l nitroglicerină cu aproximativ 50% din acțiunea antiagregantă a 1,18 n moli/l de PGI_2 (cel mai puternic antiagregant cunoscut).

Sinteza de PGI_2 este ușor-crescută în aortă de o concentrație de POF și nitroglicerină de 44 μ moli/l (fig. 45 și 45 bis după Rettkowski). Sinteza de tromboxani se pare că nu este influențată deși există opinii contrare. Se constată un efect de potențare a acțiunilor antiagregante între PGI_2 și nitroglicerină. Se pare că nitroglicerina are și un efect de creștere a concentrației vasculare și plachetare de AMP-ciclic (135 bis.)

Atît nitritul de amil cît și nitroglicerina ce se utilizează de mult timp în criza anginoasă au avantajul unei acțiuni rapid instalate (cîteva zeci de secunde după inhalarea nitritului de amil) și 1 minut după administrarea

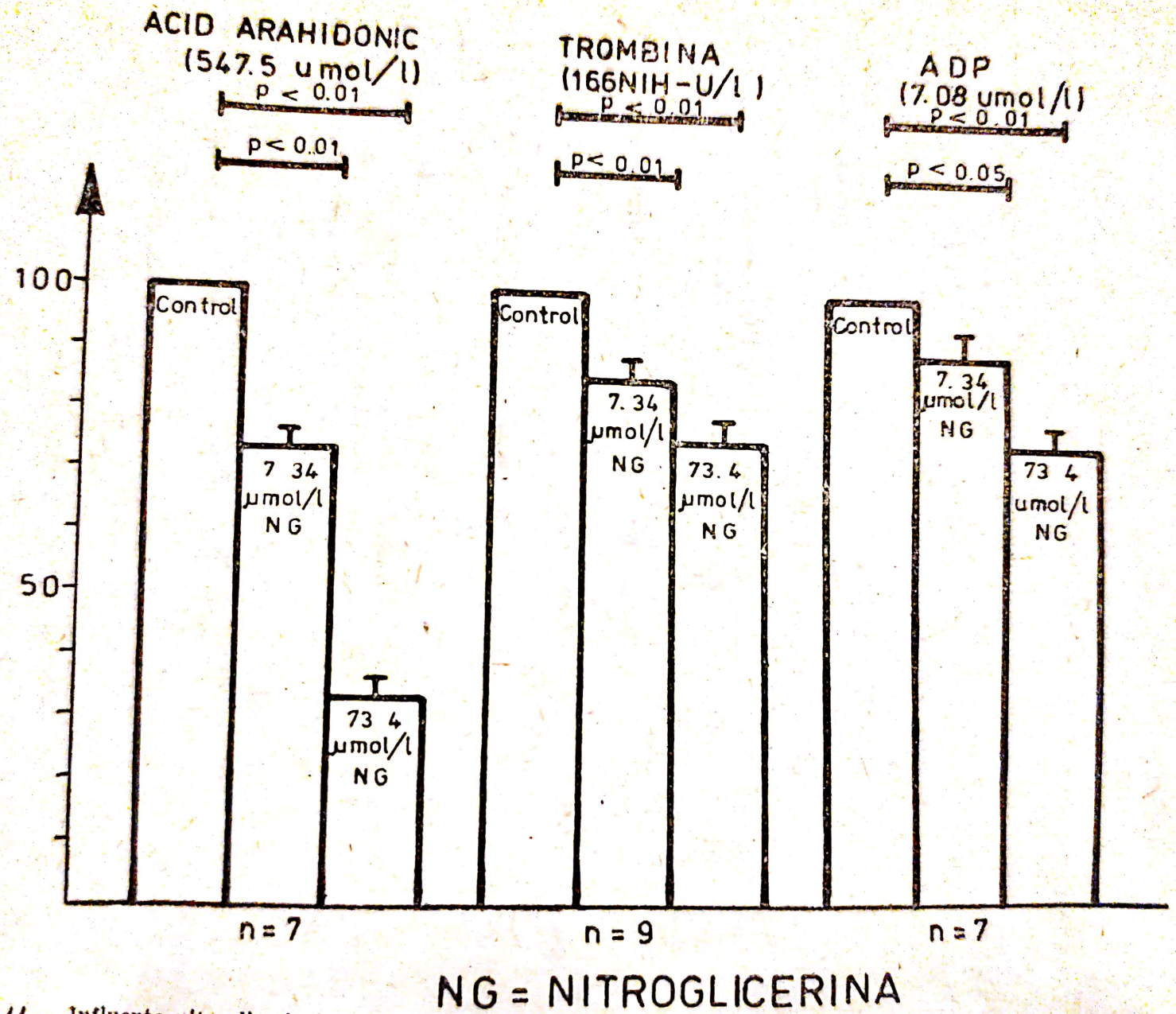


Fig. 44 — Influenţa nitroglicerinei asupra agregării plachetare induse de diverşi factori (după Rettkowski şi colab.)

sublinguală a nitroglicerinei) dar și dezavantajul unei durate de acțiuni mici. Un comprimat de nitroglicerină (0,5 mg) administrat sublingual acționează de exemplu 15—20 minute. Datorită acestui fapt s-au căutat substanțe cu o acțiune mai lungă.

Se utilizează azi trinitratul (Pentritol®), etril tetranitratul (Cardilate®) isosorbiddinitratul (Laserdil,® Isosordil®) tiramina tosilat (Nilatil®) (93).

Cîteva caracteristici ale diverșilor nitriți utilizați în tratamentul anginei pectorale sînt prezentate în tabelul Nr. 47 (după Opie) (123).

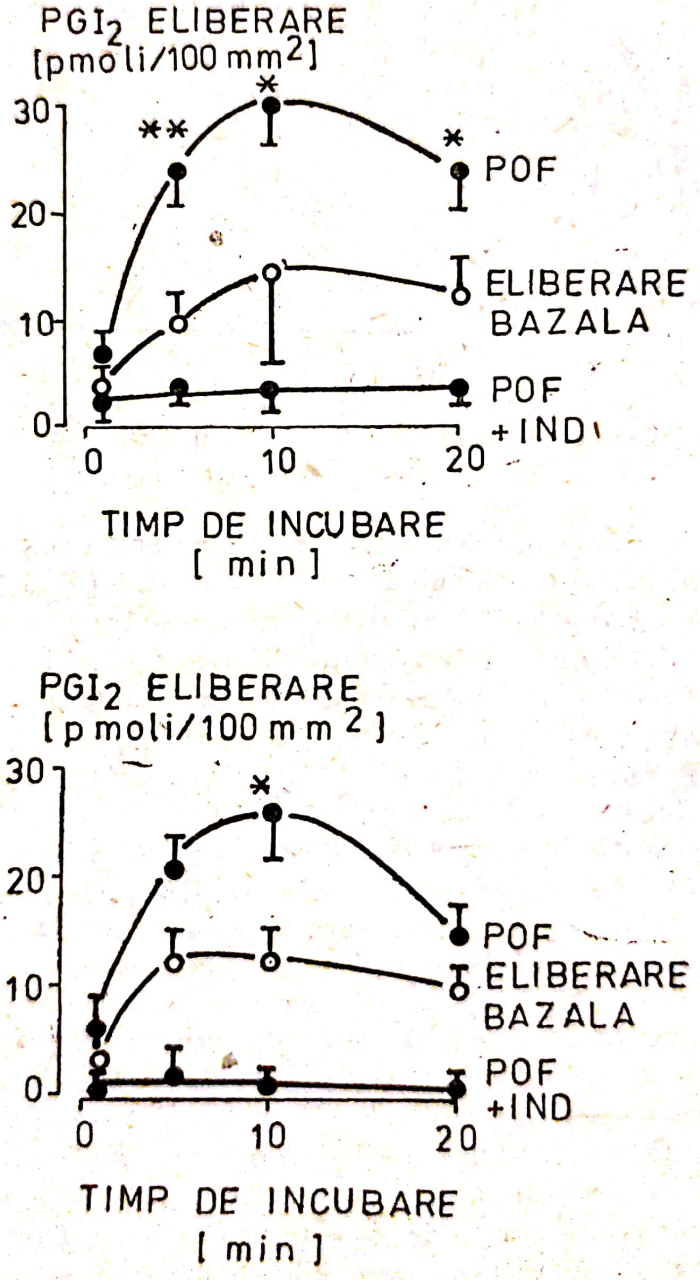


Fig. 45. Stimularea sintezei de PGI_2 de POF la nivel aortic (după Rettkowski).

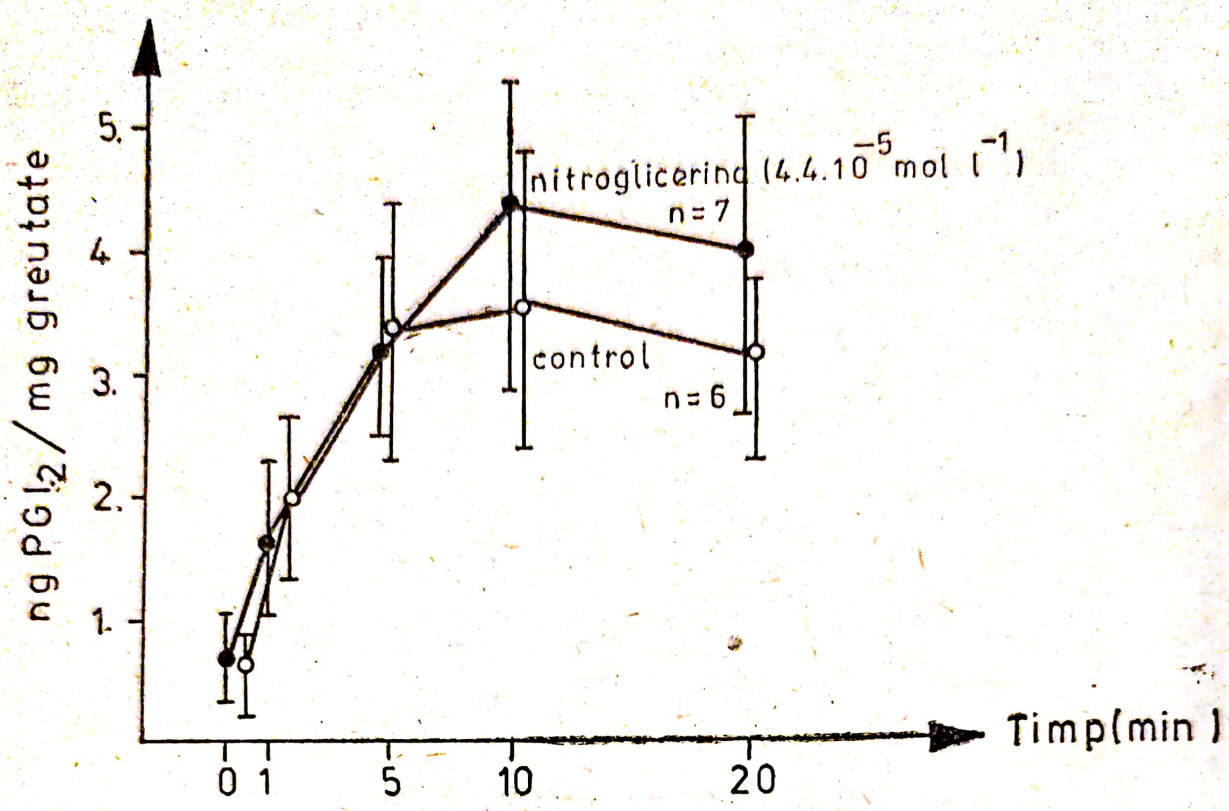


Fig. 45 bis Influența nitroglicerinei asupra sintezei de prostaciclină vasculară (după Rettkowski și colab.)

S-au căutat și noi căi de administrare dovedindu-se că aplicarea cutanată precordială de nitrolglicerină sub forma de unguent (2%) pe pielea toracică este eficientă în prevenirea atacurilor anginoase.

Deși există încă puncte de vedere diferite (107, 105) se pare că nitriții de lungă acțiune pot fi o cale de prevenire a crizelor anginoase.

Nitriții se aplică cu succes și în alte afecțiuni cum sînt edemul pulmonar acut (cînd reduc activitatea ventriculară prin vazodilatație venoasă periferică și reducerea reîntoarcerii cardiace) și în unele cazuri de insuficiență cardiacă globală (datorită acțiunii de reducere a presarcinii cardiace).

Mult controversată este aplicarea nitroglicerinei în infarctul de miocard. Mult timp utilizarea ei a fost absolut contraindicată la pacienții cu infarct acut de miocard. În ultimii ani există date ce arată evoluții mai favorabile la acei bolnavi de miocard acut ce-au primit nitroglicerină în condiții de menținere a unei presiuni sanguine sistemice în limite normale. Williams și colab. (163) susțin efectul ei favorabil manifestat între altele și prin reducerea supradenivelării ST.

Dintre efectele secundare apărute după administrarea de nitriți menționăm cefaleea, hipotensiunea portală, erupții cutanate, methemoglobinemie, lipotemii, dureri oculare (prin creșterea presiunii intraoculare ceea ce contraindică medicamentul la glaucomatoși), grețuri, vărsături. Etanolul accentuează efectul nitriților.

Prenilamina

Tot mai rar utilizată azi, are o oarecare acțiune coronarodilatatoare (108) (mult contestată). Reduce ușor tensiunea arterială, mărește fluxul sanguin cerebral. Are și o acțiune inhibitoare slabă la nivelul sistemului nervos central. Doza zilnică este de circa 120 mg în primele zile de tratament și de 60 mg/zi per os în tratamentul de menținere. Potențează acțiunea rezerpinei și hipoglicemiantelor orale.

Lactat de N-(3,3-difenilpropil)-alfa-metilfenetilamină

Sinonime: Agozol®, Corontin®, Segontin®, Synadrin®.

Pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust amar, greu solubilă în apă și eter, ușor solubilă în alcool și cloroform.

Punct termic 137—142°C.

Din punct de vedere chimic, prenilamina se aseamănă cu amfetamina de care se deosebește prin existența în moleculă a radicalului 1,1-difenilpropil (fig. Nr. 46).

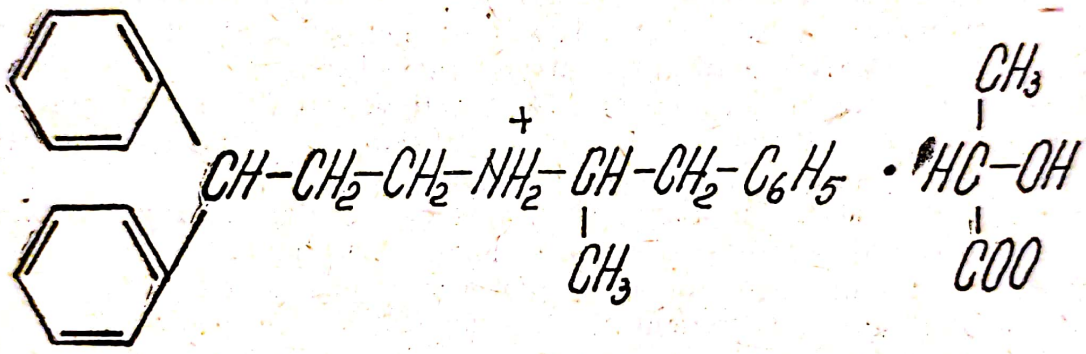


Fig. 46 — Structura prenilaminei

Ca urmare a acestui fapt prenilamina nu stimulează sistemul nervos central și nu prezintă acțiune adrenomimetică periferică ci dimpotrivă manifestă acțiune simpaticolitică, micșorînd rezistența vaselor periferice, putînd produce o coborîre moderată a presiunii arteriale.

Prenilamina manifestă acțiune coronarodilatatoare și îmbunătățește procesele metabolice din miocard; nu influențează esențial activitatea contractilă a miocardului.

Se utilizează ca tratament de fond în angina pectorală, în stările de post infarct miocardic, în tulburări ale circulației cerebrale.

Se administrează per os (după mese) în doze de 0,015 — 0,030 g de 2—3 ori pe zi, în cazuri mai grave 0,060 g de 2—3 ori pe zi.

După realizarea efectului terapeutic doza se poate micșora.

Produse farmaceutice

Azogol — (Întreprinderea de Medicamente București. Întreprinderea de Antibiotice Iași) — drajeuri conținînd 0,015 g lactat de prenilamină; capsule conținînd 0,060 l lactat de prenilamină; supozitoare conținînd 0,05 g lactat de prenilamină.

Lidoflazina (Clorfazine®)

Este o substanţă vazodilatatoare coronariană derivat de butilpiperazină eficientă în tratamentul crizelor de angor pectoris. Potenţează efectul coronarodilatator al adenozinei. Nu influenţează frecvenţa şi contractilitatea miocardică (108). Consumul de oxigen al miocardului nu se modifică. Are şi efecte antiaritmice notabile. Se administrează în prima săptămînă de tratament 60 mg/zi per os crescîndu-se apoi treptat doza pînă la 180—240 mg/zi. Produce efecte secundare cum sînt cefaleea, ameţelile, etc.

Imolamina (Angolon®, Irrigor®)

Este un medicament coronarodilatator. Sub formă injectabilă se poate utiliza şi în infarctul acut de miocard. Administrarea în diverse cauze de blocuri cardiace trebuie făcută cu mare prudenţă. Produce bradicardie avînd şi efecte analgezice importante, Doza de atac este de 200—300 mg (4—6 comprimate/zi) iar doza de întreţinere de 150 mg/zi.

Amiodarona (Cordarone®)

Este o substanţă cu efect coronarodilatator direct musculotrop. Diminuă efectele stimulării alfa şi beta-receptorilor adrenergici. Scade frecvenţa cardiacă. Este util şi ca antiaritmic mărind perioada refractară atrio-ventriculară şi încetinind conducerea atrio-ventriculară.

Se administrează iniţial 400—600 mg/zi per os (2—3 comprimate de 200 mg). Doza de întreţinere 200—400 mg/zi. Nu se administrează în cazuri de bradicardii sinusale şi bloc atrio-ventricular.

La bolnavii trataţi mai mult timp apar depozite galben-brune corneene.

Dă fotosensibilizare şi afectează funcţia tiroidiană.

Pentru efectul lor musculotrop dilatator coronarian (real sau presupus) s-au utilizat şi alte medicamente în tratamentul anginei pectorale.

Dintre acestea papaverina este tot mai rar utilizată şi nu s-a dovedit o soluţie valabilă terapeutic. Unele substanţe beta-stimulante cum sînt nylidrinul, isoxuprinul, oxifedrina sînt vasodilatatoare coronariene dar deoarece cresc atît frecvenţa cardiacă cît şi consumul de oxigen miocardic nu se utilizează.

Acidul nicotinic dilată mai puternic vasele din alte teritorii vasculare decît coronarele şi nu este practic utilizat.

Hexobendinul (Ustimon®) creşte debitul coronarian şi scade diferenţa arterio-venoasă în oxigen (36). Dilată vasele cerebrale. Utilizarea clinică este destul de restrînsă.

Derivaţii xantinici clasic cunoscuţi nu au un efect terapeutic în angina pectorală fiind efectiv scoşi din terapia acestor boli (126). Continuă însă intens activitatea de cercetare a unor derivaţi noi xantinici coronaro-dilatatori eficienţi.

Ciclandelatul (Cyclospasmol®) are o acţiune musculotropă directă, vasodilatatoare coronariană relativ slab dar mai puternică decît a papaverinei (67). Doza zilnică este de 400—800 mg per os (2 comprimate de 2—4 ori pe zi). Produce cefalee, tahicardie, tulburări gastro-intestinale.

Carbocromenul (Intensain®, Intercordin®)

Este un derivat oxocromonic al cumarinei. Are un efect coronarodilatator crescînd fluxul sanguin coronarian cu peste 30% (107). Scade rezistenţa vasculară coronariană şi rezistenţa vasculară periferică. Efectul coronarodila-

Scanned with OKEN Scanner

tator este mai puternic la subiecții sănătoși decît la subiecții coronarieni. Administrarea prelungită ar favoriza dezvoltarea circulației colaterale coronariene. Doza zilnică este de 300—450 mg/zi (4—6 drajeuri pe zi). Dintre efectele secundare se menționează grețurile, vărsăturile, erupții cutanate, hipotensiunea arterială.

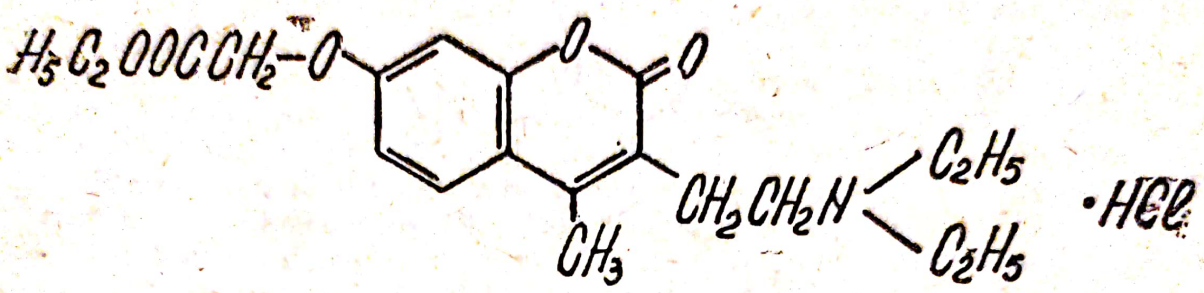


Fig. 47 — Structura clorhidratului de carbocromenă

Formula chimică este prezentată în fig. Nr. 47. (3-(beta-dietilamino-etil)-4-metil-7-carbetoxi-metoxi-2-oxo-(1,2-cromen) clorhidrat.

Sinonime: Carbocromen®, Intensain®, Intercordin®.

Pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust slab amar, foarte ușor solubilă în apă, ușor solubilă în alcool, puțin solubilă în acetonă, foarte greu solubilă în eter.

Punct termic: 159—162°C

A fost introdusă în terapeutică în 1971.

Medicament cu acțiune antianginoasă, avînd capacitatea de a dezvolta circulația colaterală (la utilizare îndelungată) și de a îmbunătăți procesele metabolice în miocard. Ca mecanism de acțiune carbocromenul fosfodiesteraza (enzima care contribuia la transformarea 3', 5'-AMP-ciclic în 5'-AMP) și ca atare conținutul în 3', 5'-AMP-ciclic din miocard crește conducînd la dilatarea arterelor coronare.

Experimentări clinice au arătat că preparatul este deosebit de eficient în cursul tratamentului îndelungat care se aplică bolnavilor cu insuficiență coronariană cronică. Se mai utilizează în profilaxia infarctului miocardic și în perioada post infarct.

Se administrează per os 0,075—0,15 g (1—2 tablete) de trei ori pe zi.

În cazurile grave tratamentul se începe cu 0,15 g de 4 ori pe zi iar după ameliorarea stării bolnavului doza se micșorează la 0,075 g de 3—4 ori pe zi. De remarcat că efectul preparatului se intensifică cu a 10—30-a zi de la utilizare și se păstrează timp îndelungat.

Produse farmaceutice:

Carbocromen — drajeuri conținînd 0,075 g (3-beta-dietil) - 4 -metil-7-carboxi-metoxi-2-oxo-(1, 2-cromen))clorhidrat.

Producător: „Terapia", Cluj-Napoca.

Metilcromona (Methylchromonun) (FR IX)

Are structura chimică prezentată în fig. Nr. 48. 3-metilcromona.

Sinonime: Spasmocromona®, Diacromona®

Cristale sau pulbere cristalină albă sau albă cu nuanță slab gălbuie, cu miros caracteristic, solubilă în alcool, cloroform, eter și uleiuri vegetale, practic insolubilă în apă.

Punct termic 68 — 70°C

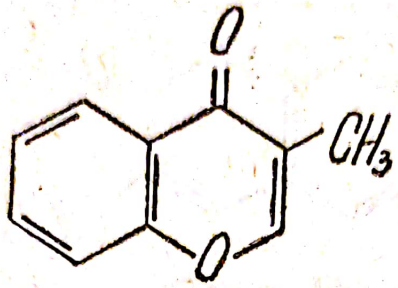


Fig. 48 — Structura metilcromonei

Metilcromona manifestă acțiune spasmolitică asupra musculaturii netede a vaselor coronare, bronhiilor, intestinului, ureterului prin mecanism de acțiune direct miotrop. Ca valoare coronarodilatatoare se apropie de papaverină dar este ceva mai toxică. Instalarea acțiunii coronarodilatatoare are loc mai lent decît în cazul trinitratului de glicerină, dar este mai prelungită. Datorită acestui fapt metilcromena se utilizează mai rar în cazurile de urgență și mult mai des în tratamentul cronic al insuficienței coronariene. Prin relaxarea musculaturii netede a coronarelor, crește debitul coronarian și îmbunătățește procesele metabolice de la nivelul miocardului fără a influența pulsul și tensiunea arterială.

Se indică în insuficiența coronariană, hipertensiunea arterială, stări de postinfarct miocardic, miocardită sclerozantă și mai puțin în astm bronșic, colică intestinală, biliară sau uretrală.

Produse farmaceutice

Spasmocromena — drajeuri a 100 mg metilcromona.

Se administrează 3—4 drajeuri pe zi, durata tratamentului fiind de 20—30 zile.

2) Antagoniști ai calciului

Noțiunea de antagoniști ai calciului se referă la un grup de medicamente care inhibă deplasarea ionului de calciu și micșorează contractilitatea musculaturii netede deoarece împiedică exercitarea rolului fiziologic al calciului în contracția musculară. Antagoniștii calciului inhibă cuplarea excitației cu contracția musculară (67). Aceste substanțe produc vazodilatație coronariană și reduc contractilitatea miocardică (104).

Nifedipina (Adalat®, Corinfar®) este utilizată atît în tratamentul anginei pectorale cît și în cel al hipertensiunii arteriale. Are și un efect antiagregant plachetar. Este coronarodilatator și scade consumul de oxigen al miocardului. Favorizează dezvoltarea circulației colaterale coronariene. Este bine absorbită digestiv atît sublingual cît și digestiv. Se administrează în doze zilnice de 20—60 mg per os.

S-au sintetizat mai multe produse înrudite cu nifedipina și cu același mecanism de acțiune. Dintre acestea menționăm niludipina, felodipina, nitrendipina etc.

Astfel *nitrendipina*, care structural este ± etilmetil-1,4 dihidro-2,6-dimetil 4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilat este un compus dintr-o serie de 1,4 dipiridine cu proprietăți certe în tratamentul hipertensiunii arteriale (114, 147) și cardiopatiei ischemice,

Nitrendipina este unul dintre cei mai puternici antagoniști cunoscuți ai calciului și scade puternic tensiunea arterială avînd un notabil efect vazodilatator general și coronarian. În mecanismul ei vazorelaxant Pan și Janis (125) consideră că intervine și acțiunea acestei substanțe de influențare a ATP-azei natriu$^+$/K$^+$de la nivelul membranei mușchiului neted.

Nitrendipina și alți antagoniști ai calciului din seria 1, 4 dihidropiridinei se leagă de locusuri specifice de pe membrana celulară (114, 119).

Metabolizarea acestor compuși se face preponderent hepatic. Mayer și colab, (114) consideră că există următoarele etape în catabolizarea nitrendipinei și nefedipinei :

1. dehidrogenarea sistemului 1, 4 dipiridinic în poziția 2 a piridinei.
2. hidrolizarea părții esterice
3. hidroxilarea grupei metil din pozițiile 2 sau 6
4. formarea de compuși prin glucuronoconjugare

O metabolizare asemănătoare o au și alți antagoniști ai calciului din aceeași grupă cum sînt nisoldipina (145) și nimodipina (113).

Efectul antihipertensiv al acestor substanțe a fost probat clinic ele dovedindu-se un element valoros în terapia hipertensiunii arteriale.

Nifedipina și alți antagoniști ai calciului se utilizează eficient în tratamentul anginei. Prinzmetal (110, 146) a cardiopatiei hipertrofice și în angina de efort (12, 71).

Chia și colab. (33) au demonstrat că doze relativ mici de nifedipină (10—20 mg per os) duc la scăderea tensiunii arteriale la bolnavii cu hipertensiune arterială moderată. Rezultatele obținute sînt arătate în tabelul Nr. 48 (după Chia și colab.).

Efectele asupra frecvenței cardiace sînt foarte mici, nesemnificative.

Efectul rapid al nifedipinei recomandă acest medicament nu numai în tratamentul cronic al hipertensiunii arteriale dar și în urgențele hipertensive.

Utilizarea antagoniștilor calciului în tratamentul HTA este susținută și de datele fiziopatologice ale lui Doki și colab. (15, 13) care au raportat anormalități ale influxului celular de calciu în celula musculară cardiovasculară în cazul hipertensiunii arteriale considerînd că aceste anormalități joacă un rol patogenic important în această boală. La șobolanii cu hipertensiune spontană s-a demonstrat existența unei concentrații crescute peste normal a calciului ionic în celula musculară că rezultat al unei capacități mai reduse a reticolului sarcoplasmatic arterial de a lega calciul. Antagoniștii calciului inhibă influxul de calciu extracelular în celulă precum și eliberarea de calciu de la nivelul reticolului sarcoplasmatic și reduc contractilitatea musculaturii vasculare. În cazul nifedipinei există o bună corelație între scăderea rezistenței vasculare periferice și scăderea presiunii sanguine arteriale (122).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL NR. 47

UNELE CARACTERISTICI ALE NITRIȚILOR UTILIZAȚI ÎN TERAPIA ANGINEI PECTORALE (DUPĂ OPEE) (123)

Compusul	Calea de administrare	Posologie	Durata de acțiune
Nitritul de amil	Inhalatoriu	2—5 mg	30 sec.—10 minute
Nitroglicerină	Sublingual	0,5—1,5 mg	1 1/2 min—1 oră
	Cutanat	unguent 2% pe o suprafață 15 × 15 cm	3—4 ore
	Oral (comprimate cu eliberare lentă a medicamentului)	2—6 mg	8—12 ore
	Intravenos	0,6—12 mg/oră	În timpul infuziei și 30 minute după terminarea ei
Isosorbid dinitrat	Sublingual	5—15 mg	Pînă la 60 min
	Oral (comprimate cu eliberare lentă a medicamentului)	5—40 mg	2 ore
	Intravenos	1,25—5 mg/h	util în atacurile repetate anginoase
Pentaeritrol tetranitrat	Sublingual	10 mg	45 minute
Eritril tetranitrat	Sublingual	5—10 mg	10—45 minute
	Oral	10—30 mg	20—30minute

TABELUL NR. 48

EFECTUL UNOR DOZE DE 10 MG NIFEDIPINĂ (ADMINISTRATĂ ORAL) ASUPRA TENSIUNII ARTERIALE LA HIPERTENSIVI (DUPĂ CHIA ȘI COLAB.) (33)

Forma de tensiune arterială	Control	Tratament oral cu nifedipină	Semnificație statistică
TA clinostatism (mm Hg) sistolică	211,7 ± 5,2	139 ± 4,2	$p<0,001$
diastolică	127,7 ± 2,1	92,3 ± 2,9	$p<0,001$
TA ortostatism (mm Hg) sistolică	209,8 ± 6,3	125 ± 5,9	$p<0,001$
diastolică	123,8 ± 3,2	87,8 ± 5	$p<0,001$

Yoshimura și colab. (169) constată că efectul nifedipinei este mai energic la bolnavii cu hipertensiune arterială mai severă în comparație cu cei ce au hipertensiune arterială moderată.

Doze de 30 mg/zi per os de nifedipină par a fi suficiente.

Nimodipina în concentrații de 2×10^{-10} moli/l inhibă contracțiile arterei bazilare precum și contracțiile arteriale date de potasiu, catecolamine și tromboxani.

Nimodipina se găsește sub formă a doi stereoizomeri care nu au capacitate egală de antagonizare a deplasării ionului de calciu (Tabel Nr. 49 după Towart și colab.) (158).

TABELUL NR. 49

CONCENTRAȚIILE UNOR ANTAGONIȘTI AI CALCIULUI CE INHIBĂ CONTRACȚIILE AORTICE INDUSE DE K+ ȘI NORADRENALINĂ (DUPĂ TOWART ȘI COLAB.) (158)

Compusul	IC_{50} (mol/l) față de concentrația dată de K+	IC_{50} (mol/l) față de contracția dată de Na
(±) Nimodipina	$5,8 \times 10^{-9}$	3×10^{-4}
(−) Nimodipina	3×10^{-9}	NT
(+) Nimodipina	$1,6 \times 10^{-8}$	3×10^{-5}
Nifedipina	$1,4 \times 10^{-7}$	10^{-6}

Efectul nimodipinei (și izomerilor ei) pe musculatura netedă arterială este arătat în fig. Nr. 46 (după Towart și colab.) (158).

Nimodipina se comportă ca un puternic inhibitor al contracțiilor musculaturii netede. Izomerul (−) este și un vazodilatator eficient pe vasele cerebrale. S-a postulat chiar că nimodipina ar avea o selectivitate pentru canalele pentru calciu din musculatura vaselor cerebrale.

S-au obținut rezultate bune în administrarea nimodipinei pentru protejarea encefalului la subiecții cu accidente ischemice cerebrale.

Efectul vazodilatator al nimodipinei se obține atît în administrare intraarterială cît și în administrarea orală. De asemenea, s-a demonstrat că atît acțiunea antihipertensivă cît și cea vazodilatatoare cerebrală a unor antagoniști ai calciului cum este nifedipina și nimodipina se obține și dacă medicamentele sînt administrate sublingual. Nimodipina nu inhibă anhidraza carbonică și nu stimulează consumul de oxigen al encefalului ceea ce face din ea un vazodilatator cerebral de preferat. Ea previne spasmul vascular cerebral postischemic. Efectele nimodipinei asupra fluxului sanguin în unele paturi vasculare este arătat în fig. Nr 49 (după Kazda și colab.) (91 bis). Nimodipina este superioară în efectele ei vasculare papaverinei, cinanzinei, benciclanului (tabel Nr. 50 după Kazda și colab.) (91 bis).

Towart și colab. (156) arată că nimodipina inhibă contracțiile mușchilor netezi ai vaselor cerebrale produse de TxA_2. De asemenea inhibă contracțiile vasculare date de endoperoxizii prostaglandinici (158).

Nimodipina are și unele influențe neuropsihice utile în tratamentul unor categorii de bolnavi. În mod experimental s-a dovedit că doze de 1 mg nimodipină/kg ameliorează electroencefalograma la animalele cu ischemie cerebrală experimentală (82).

În doze de 2,5 mg/kg intraperitoneal, nimodipina reduce somnul cu unde lente produs de serotonină sau paraclorfenilanină. Nu interferă funcțiile sistemului extrapiramidal dar potențează anestezia dată de hexobarbital.

Nimodipina nu influențează catatonia dată de butilperazină (la șoarece) (82) și nu are nici o acțiune asupra convulsiilor produse prin electroșoc.

Scanned with OKEN Scanner

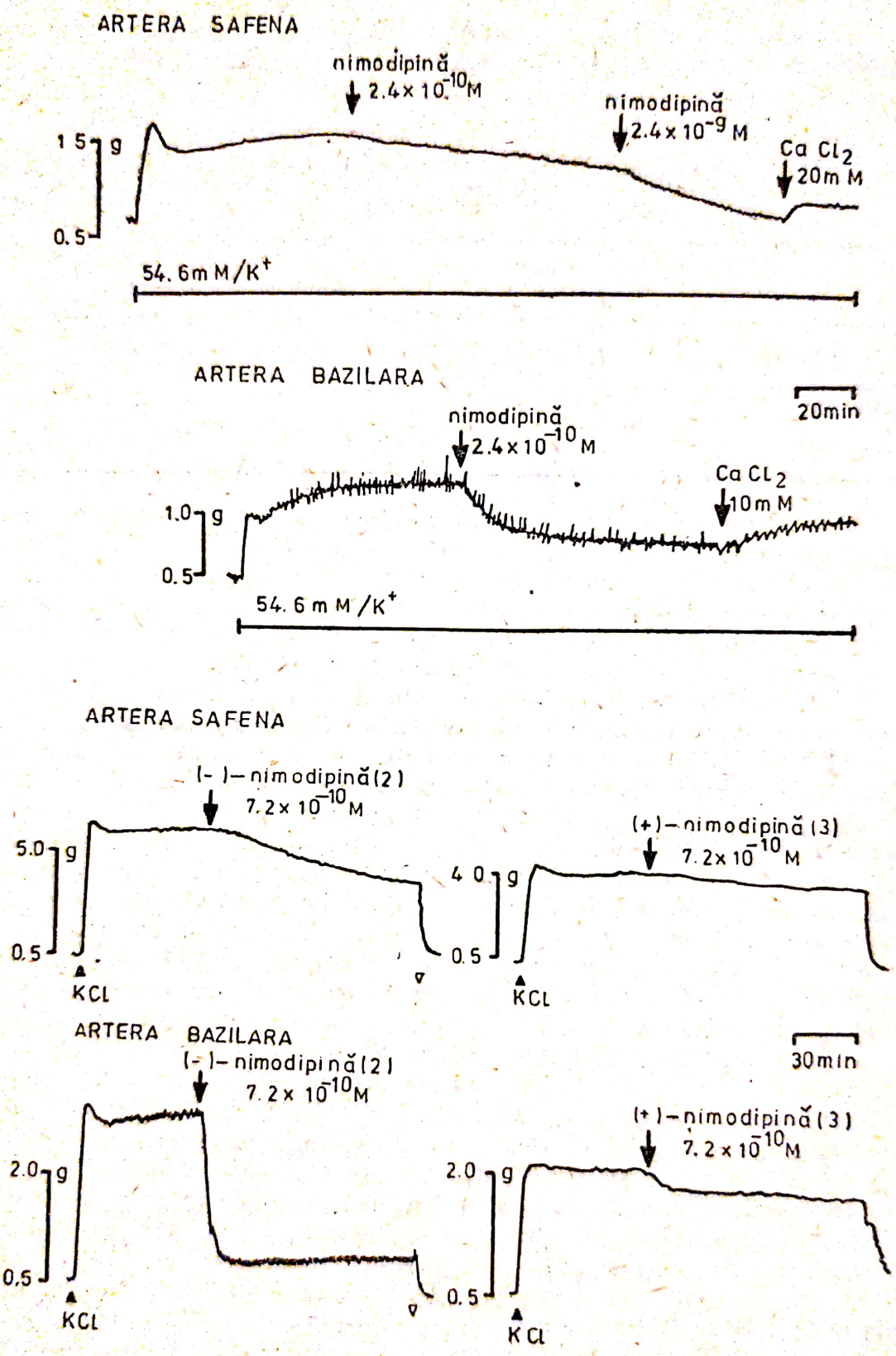


Fig. 49 — Efectul nimodipinei și izomerilor ei pe musculatura netedă arterială (după Kazda și colab.)

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL NR. 50

EFECTE VASCULARE COMPARATIVE ALE NIMODIPINEI, PAPAVERINEI, BENCICLANULUI, CIANREZINEL LA CÎINE (DUPĂ KAZDA ȘI COLAB.) (91 BIS)

Substanța	Doza (mg/kg i.v.	flux sanguin cerebral %	flux sanguin cerebral %	Presiunea sanguină %	Durata acțiunii (min)
Nimodipină	0,001	19 ± 5,6	13 ± 7,9	−8 ± 1	10
	0,01	50 ± 4,1	14 ± 4,1	−24 ± 1	60
	0,1	54 ± 10,5	12 ± 7,5	−31 ± 2	60
Papaverina	1	40 ± 5	44 ± 9	−12 ± 2	10
	2,5	80 ± 16	60 ± 17	−8 ± 4	10
Benciclan	1	6 ± 2,5	128 ± 12	−4 ± 1	10
	10	34 ± 11	150 ± 20	−31 ± 4	10
Cinarizină	1	20 ± 5	58 ± 19	−10 ± 8	10
	10	44 ± 14	70 ± 8	−32 ± 5	60

S-a constatat în cazul tuturor 1,4-dihidroxipiridinelor că izomerii levo (−) sînt mai activi blocanți ai canalelor membranare pentru calciu în comparație cu izomerul dextro. Carbonul asimetric din structura acestor substanțe pare a fi foarte important pentru acțiunea lor (157).

S-au identificat locusuri specifice de legare a unora dintre compușii din aceste grupe pe diverse tipuri de membrane celulare. Astfel Belleman și colab. (20) identifică locusuri specifice de legare a nitrendipinei (Bay 5 009) de membrana miocardului. Gallopamil și verapamilul, alți doi inhibitori ai intrării calciului în celulă nu interacționează cu locusul de legare a nitrendipinei.

Nimodipina (Bay 9 736) care este înrudită structural cu nitrendipina are însă alte caracteristici de legare de receptor decît nitrendipina. Se pare că există chiar mai multe populații de receptori pentru antagoniștii calciului. din grupa 1, 4 dihidroxipiridinei.

Aceste experimente farmacologice au adus argumente pentru ideea că la nivelul membranei celulare, canalele pentru calciu sînt de mai multe tipuri (156, 152).

Ordinea afinității de legare de locusurile specifice este nimodipina (Bay 9 736) > nisoldipina (Bay 7 168) > nifedipina > nitrendipina (Bay 5 009) și Bay 5 579 (substanță fără acțiuni de antagonist al calciului).

Efectele secundare la doze pînă la 120 mg/zi după mai multe săptămîni de tratamente pare a fi suficientă pentru efecte farmacodinamice coronariene și cerebrale evidente. Efectul tratamentului cu nimodipină (1 mg/kg) asupra ischemiei cerebrale produse experimental la pisică sînt arătate în tabelul Nr. 51 (după Kazda și colab.) (91 bis).

Datorită acțiunilor ei farmacodinamice, Hoffmeister și colab. (82, 83) au propus utilizarea profilactică a nimodipinei la pacienții cu risc de accident ischemic cerebral, pentru o acțiune antihipertensivă susținută.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL NR. 51

EFECTELE NIMODIPINEI * (1 MG/KG) ASUPRA ISCHEMIEI CEREBRALE EXPERIMENTALE LA PISICĂ (DUPĂ KAZDA ŞI COLAB.) (91 BIS)

Timpul	Flux sanguin cerebral (ml/min × 100 g)	%	Presiune medie arterială (mm Hg)	%	Rezistenţa vasculară cerebrală (mm Hg/ml×min)	%	p CO_2
înainte de ischemie	62,1± 5,4		129,6± 3,9	2,3± 0,15	2,3± 0,15		28± 0,9
10 min. după începischem.	131,6± 10,9	+127,5± 19,5	100,3± 3,8	−21,7± 2,4	0,82± 0,05	−60,5± 3,9	
30 min. după începischem.	59,8± 6,9	−5,7± 6,2	88,0± 3,4	−30,9± 2,9	1,72± 0,14	−23,9± 4,5	29,8± 1,3
60 min. după începischem.	56,5± 6,6	9,5± 4,9	91,2 3,7	−27,4± 3,9	1,84± 0,16	−16,8± 7,1	
90 min. după începischem.	54,8± 5,8	−12,8± 4,9	91,1± 4,2	−27,8± 4,2	1,92± 0,18	−14,0± 6,6	29,4± 0,9
120 min. după începischem.	55,2± 5,4	−11,2± 3,8	90,4± 4,3	−28,6± 4	1,82 0,13	−21,9± 3,9	
150 min. după începischem.	57,4± 5,9	−5,4± 5,8	90,6± 4,1	−29,4± 4,4	1,73± 0,12	−22,2± 6	29,1± 1,1

* Nimodipina a fost administrată imediat înainte de începerea ischemiei.

În hipertensiunile arteriale grave scăderea maximă a tensiunii arteriale după nifedipină începe la 30 minute după administrarea orală şi atinge un maxim al scăderii la 2 ore după ingestia medicamentului. Efectul de normalizare a tensiunii arteriale la hipertensivi, sub efectul nifedipinei nu se asociază de scăderea funcţiei renale şi medicamentul se poate folosi la pacienţii cu insuficienţă renală (168).

Efectele cerebrovasculare ale nimodipinei nu sînt modificate de beta-blocante. Derivaţii dihidropiridinici blochează cu predilecţie contracţiile vasculare date de acei agenţi ce stimulează influxul celular de calciu.

Niludipina (Bay 7 168) a fost sintetizată şi studiată iniţial ca o medicaţie antianginoasă, domeniu unde este foarte activă.

În ceea ce priveşte scăderea tensiunii arteriale ea este mai puţin activă, 3 mg/kg niludipină echivalează acţiunea a 1 mg/kg nifedipină (100)

Kuwajima şi colab. (100) a administrat la bolnavi hipertensivi niludipină 60— 120 mg/zi per os obţinînd reducerea semnificativă a tensiunii arteriale fără efecte secundare notabile.

Efectul antihipertensiv al unei doze medii de niludipină este de circa 4 — 6 ore cu revenirea la valorile preexistente ale presiunii arteriale la 10 ore după administrarea orală a medicamentului.

Perhexilenul (Pexid®) este un alt antagonist al calciului utilizat atît în tratamentul anginei pectorale cît şi ca antiaritmic. Se utilizează şi ca medicaţie profilactică pentru prevenirea accesului dureros de angor pectoris. Medicamentul uşurează munca ventricolului stîng. Dilată preponderent vasele „rezistive" şi mai puţin pe cele „de capacitate".

Frecvenţa cardiacă este uşor rărită. Are şi un oarecare efect natriuretic (138).

Are o bună difuziune tisulară și o metabolizare preponderent hepatică Unii indivizi metabolizează această substanță mai repede iar alții mai lent, (timpul de înjumătățire plasmatică variază între 2 și 30 zile). Dintre efectele adverse numeroase menționăm grețurile, voma, diareea, diminuarea libidoului și impotența sexuală masculină, poliradiculonevrita, diplopie, polikiurie, hematurie etc. (44).

Doza zilnică orală de *perhexilen* este de 200 — 300 mg/zi.

Verapamilul (Isoptin®, Cordilox®) este un alt antagonist al calciului utilizat atît în tratamentul crizelor de angor pectoris cît și în prevenirea apariției lor la coronarieni. Se mai folosește în tratamentul angorului postinfarct și ca antiaritmic valoros.

Prelungește conducerea la nivelul nodului A—V și suprimă aritmiile prin mecanism de reintrare. Are o acțiune inotropă negativă. După injectarea intravenoasă are un maximum de acțiune la 3—5 minute după administrare. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 3—7 ore. Medicamentul circulă legat de proteinele plasmatice în proporție de 90%. Excreția se face preponderent urinar. Doza zilnică orală este de 160—360 mg/zi (doza zilnică divizată în 4 prize egale) (115). Nu se indică administrarea concomitent cu beta-blocante deoarece determină o bradicardie accentuată și un efect inotrop negativ foarte puternic.

3. Betablocantele adrenergice

Betablocantele adrenergice au fost succint prezentate anterior.

Dintre ele în tratamentul cardiopatiei ischemice pare a se impune la ora actuală metoprololul.

4. Inhibitori ai agregării plachetare

Sînt substanțe ce reduc agregarea trombocitelor mărind fluiditatea sîngelui. Unele dintre ele au și un efect direct asupra musculaturii netede vasculare. Reducerea agregării plachetare (adesea crescută peste normal la bolnavii cu cardiopatie ischemică, dislipidemii, hipertensiune arterială, stress, la vîrstnici etc.) previne formarea trombilor coronarieni și o reducere a vîscozității sîngelui.

Dintre aceste medicamente cel mai utilizat este dipiridamolul (Persantin®, Curantyl®). Acest medicament are și un efect vasodilatator coronarian. Este un inhibitor de fosfodiesterază și crește concentrația de AMP-ciclic plachetar. Stimulează și sinteza vasculară de prostaciclică, ceea ce constituie un al doilea mecanism valoros de reducere a agregării plachetare dată fiind acțiunea antiagregantă extrem de puternică a PGI_2.

Dipiridamolul inhibă captarea adenozinei de către erisrocite și alte celule (67). Acest fapt ar putea favoriza apariția unei concentrații mai înalte de adenozină (vazodilatatoare) în plasma coronariană.

Structura chimică este redată în fig. Nr. 50.

2-6-bis-(bis-(beta-hidroxietil)-amino)-4, 8-dipiperidino-piri-mido(5, 4-d)- pirimidina.

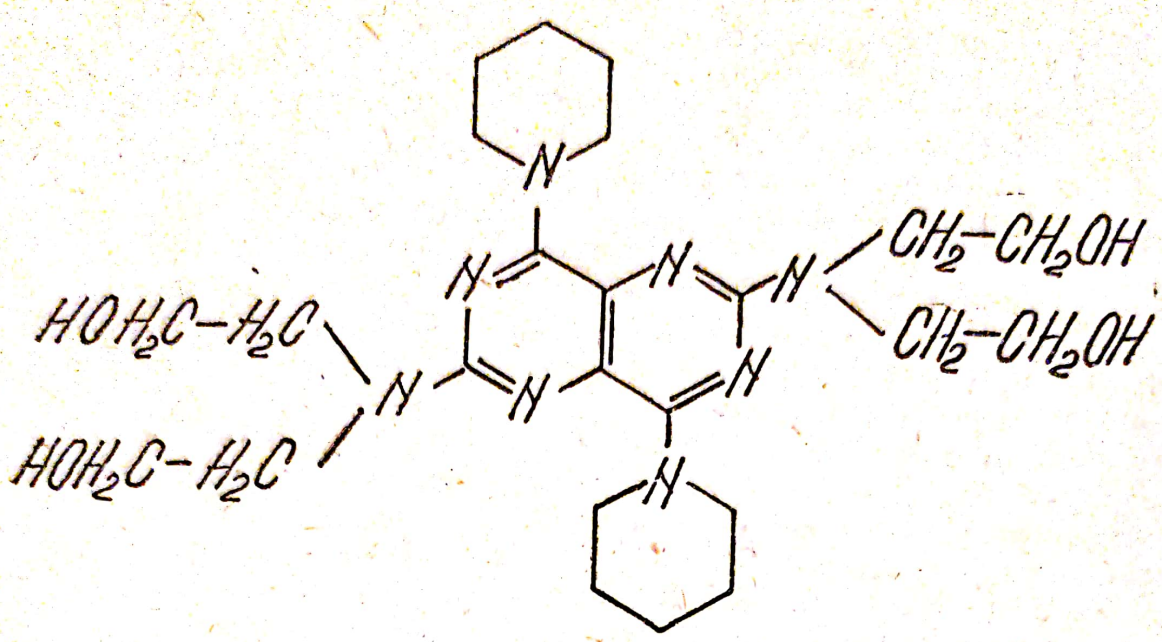


Fig. 50 — Structura dipiridamolului

Pulbere cristalină galbenă, fără miros, cu gust slab amar, ușor solubilă în cloroform, solubilă în alcool, practic insolubilă în apă. Punctul termic 164 — 168°C.

Antianginos și antiagregant plachetar care dilată coronarele și crește toleranța miocardului la hipoxie. În mecanismul de acțiune al dipiridamolului un rol esențial îl joacă intensificarea de către acesta a formării în inimă de adenozină, care este unul din factorii participanți la autoreglarea circulației coronariene. Dipiridamolul este inhibitor competitiv al adenozindezaminazei — enzimă care descompune adenozina.

Se utilizează în special în insuficiența coronariană cronică, administrîndu-se per os 0,025—0,05g (1—2 microdrajeuri) de 2—3 ori pe zi; în cazurile mai grave 0,075 g de 3 ori pe zi. Se indică administrarea cu o oră înaintea de masă. Durata tratamentului este în medie de 25 —,30 zile. Dacă este necesar tratamentul se repetă.

În cazurile grave preparatul se administrează sub formă de soluție injectabilă de 2—4 ml soluție dipiridamol 0,5 g i.v. (lent) sau i. m. în mușchiul fesier.

Datorită proprietăților fizico-chimice ale dipiridamolului, se recomandă ca administrarea parenterală să nu fie asociată cu alte medicamente.

Ca antiagregant plachetar este recomandată utilizarea dipiradamolului în scopul preîntîmpinării trombozelor postoperatorii, în infarctul de miocard, în trombozele vaselor cerebrale.

Efectele secundare sînt puține și fără gravitate. Dintre ele menționăm grețuri, vomă, cefalee.

O a doua categorie de substanțe ce se utilizează tot mai mult ca antiagregante plachetare sînt unele antiinflamatoare nesteroidale (îndeosebi aspirina și sulfinpirazona, Anturane®). Efectul antiagregant al acestor me-

dicamente se bazează pe faptul că din acidul arahidonic pe calea ciclooxigenazei se produc în plachetare predominant tromboxani puternic proagreganți plachetari pe cînd pe aceeași cale ia naștere în peretele arterial preponderent prostaciclină antiagregantă plachetară. Ciclooxigenetza plachetară este de circa 30 ori mai sensibilă la acțiunea inhibitoare a aspirinei (și a altor antiinflamatoare nesteroidale) decît ciclooxigenaza din peretele arterial. Acest fapt permite ca doze relativ mici de aspirină de 600 —,1 200 mg/zi să determine blocarea ciclooxigenazei plachetare și a producerii de TxA_2 fără a influența sinteza de prostaciclină antiagregantă din peretele arterial.

Sulfinpirazona este un agent antiinflamator și uricozuric. Este un puternic inhibitor al rezorbției renale de acid uric. Are și o acțiune de creștere a efectului hipoglicemiat a antidiabeticelor orale întîrziind excreția renală a derivaților de sulfaniluree. Acțiunea sa antiagregantă plachetară nu este identică cu a aspirinei. Sulfinpirazona inhibă ciclooxigenaza dar are și o puternică acțiune de reducere a aderenței plachetare la peretele vascular. Se mai utilizează în prevenirea apariției trombozelor la bolnavii cu proteze valvulare cardiace, cu șunturi arteriovenoase (pentru hemodializă), la bolnavii care au avut un infarct miocardic etc.

Timpul de înjumătățire plasmatic al sulfinpirazonei este de 2 ore. Doza uzuală terapeutică fiind de 200 mg la 8 ore per os. Inhibitorii sintezei de tromboxani plachetari au fost și ei luați în considerație în tratamentul cardiopatiei ischemice din trei considerente:

a) acțiunea coronaroconstrictoare a TxA_2

b) hipoxia și ischemia stimulează între altele și sinteza de TxA_2 ajungîndu-se la un cerc vicios patogenic.

c) puternica lor acțiune agregantă plachetară a TxA_2

Se cunosc mai mulți inhibitori de tromboxan-sintetază, cea mai mare parte fiind incluși în grupa derivaților de imidazol. În terapie s-a introdus (este adevărat că deocamdată pe loturi mici de bolnavi) dazoxibenul, un derivat ce inhibă tromboxan sintetaza și pare a fi util în angina pectorală și infarctul de miocard precoce.

Derivații sintetici de prostaciclină antiagreganți și coronarodilatatori nu au intrat încă în practica largă terapeutică.

Pe lîngă aceste medicamente, în tratamentul anginei pectorale se mai folosesc sedative, hipolipemiante, combaterea obezității, a hipertensiunii arteriale etc. Medicamentele nu pot înlocui măsurile igieno-dietetice, suprimarea fumatului, reducerea expunerii la frig, diminuarea solicitărilor fizice excesive și stressului etc.

Dintre medicamentele noi ce tind, să se introducă în terapeutica afecțiunilor coronariene menționăm:

Urapilul (Ebrantil®) este o substanță ce în doza de 2 mg/kg i.v. produce vazodilatație și scade consumul de oxigen al cordului. Efectul său vazodilatator este mai pronunțat pe vasele periferice. Substanța tinde să-și ocupe un loc în terapia hipertensiunii arteriale. Ea are și o oarecare acțiune inotropă negativă iar unii autori (81) consideră că ar avea și proprietăți betablocante și ar fi utilă și în tratamentul unor afecțiuni coronariene.

Dobesilatul de calciu (Doxium®), substanță cu acțiune preponderentă de mărire a rezistenței capilare, a fost dovedită în ultimii ani ca avînd și ac-

țiune antiagregantă plachetară. Heidrich și colab. (79) arată că după patru zile de tratament cu acest medicamente în doze de 1 000—1 500 mg/pe zi per os (2—3 comprimate) se produce o seminficativă acțiune de reducere a agregării plachetare.

S-a introdus în terapie cardiopatiei ischemice și preparatul dilazep (Cormelian®) Acest compus are o acțiune coronarodilatatoare (78, 151). Acest compus are un mecanism de acțiune principal deosebit de alte medicamente utilizate în tratamentul aceleiași afecțiuni și anume, această substanță reduce legarea adenozinei pe receptorii ei de pe hematri, mărește concentrația ei în plasmă sanguină și prin aceasta este determinată apariția efectului coronarodilatator al adenozinei (160). Produsul are și o acțiune de inhibare a agregării plachetare induse de colagen și ADP (28). Se pare că tot creșterea concentrației adenozinice plasmatice este și baza mecanismului de acțiune antiagregantă plachetară.

D) MEDICAȚIA AFECȚIUNILOR ARTERIALE PERIFERICE

Există destul de numeroase afecțiuni cronice ale vaselor arteriale periferice ce au drept numitor comun reducerea fluxului sanguin în respectiva regiune a corpului (îndeosebi la membre), ischemierea și hipoxierea respectivelor regiuni ale organismului cu tot cortegiul de urmări ale acesteia.

Unele dintre aceste afecțiuni ca bază patologică au un proces morfologic ce afectează peretele vascular, altele au un aspect predominant funcțional. Dintre afecțiunile cu substrat morfopatologic menționăm (149, 126);

— arteriopatiile arterosclerotice (cele mai frecvente).
— trombagenita obliterantă (Bürger)
— arteritele din bolile de colagen
— unele forme de arterită Horton

Arteriopatii periferice cu mecanism preponderent funcțional sînt:
— boala Raynaud;
— acrocianoza

Cazuri de împletire a aspectului funcțional cu un substrat morfologic alterat întîlnim în sindromul Raynaud care poate apare în colagenoze, intoxicații cu metale grele etc.

Medicația se bazează actualmente pe medicamente ce au acțiune vazodilatatoare și pe cele ce măresc fluiditatea sîngelui. Deficiența principală a medicației vazodilatatoare constă în aceea că nu va putea influența zonele modificate de ateroscleroză sau alte procese morfologice și va dilata totuși preponderent zonele arteriale sănătoase.

Principalele grupe de medicamente folosite sînt:
1. alfa-blocante adrenergice
2. beta-stimulante adrenergice
3. derivați cu acțiune musculotropă directă
4. anticoagulante și antiagregante plachetare

În caz de tromoboze recente se utilizează trombolitice. Tratamentul chirurgical și uneori reparator se utilizează tot mai mult pe măsura progreselor chirurgiei vasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Gimnastica medicală și balneo-terapia sînt și ele folosite. În unele cazuri de stenoze vasculare s-a încercat și dilatarea prin cateter intravascular.

1. Dintre alfa-blocantele adrenergice folosite menționăm:

— Tolazolinul (Priscol®) 75 — 100 mg/zi per os sau i.m.

— Alcaloizi dihidrogenați din secara cornută (DH Ergotoxina®, Redergin®, Hydergin®) în doze de 3 × 10 sau 3 × 20 picături/zi.

Există și tentative mai recente de utilizare a prazosinului (alfa$_1$ — blocant selectiv).

Dintre beta-stimulantele adrenergice se utilizează (isoxsuprina, nylidunul, bametanul (Vasculat®) bufenina (Dilatol®). Doza zilnică de bametan este de 25 — 75 mg/zi per os (1—3 comprimate /zi)

Derivații cu acțiune musculotropă directă sînt mai frecvent utilizați decît beta-stimulantele adrenergice.

Dintre aceste substanțe menționăm:

— papaverina (cea mai veche)
— acidul nicotinic și derivații săi
— pentifilina
— pentoxifilina
— fenoxedilul
— benzociclanul
— metaclopramida
— ATP-ul
— maftidrofurilul

Papaverina este un alcaloid benzoezochinoleinic ce se găsește în opiu dar se obține și prin sinteză. Se absoarbe bine dar lent digestiv și circulă în plasma sanguină legat în mare măsură de proteinele plasmatice. Relaxează toate musculaturile netede din organism (în proporții variabile). Deprimă activitatea fosfodiesteraziei și crește concentrația AMP-ului ciclic în fibra musculară netedă. Practic nu produce hipotensiune arterială. Are o ușoară acțiune antiaritmică la doze obișnuite. Dozele foarte mari pot determina aritmii ventriculare. Dă o iușoară sedare și excită slab respirația. Doza zilnică per os este de 100—300 mg/zi iar intra muscular 40 — 120 mg/zi. La copii se administrează 2,5 mg/kg (36). Substanțe înrudite cu papaverina ca Eupapaverina (Syntaverin®), dioxilin fosfatul, etaverina (Penparina®) etc. sînt mai puțin utilizate și nu au acțiuni calitativ noi importante comparativ cu papaverina.

Acidul nicotinic este o vitamină a cărei deficiență duce la pelagră. În precizarea rolului fiziologic al acesteia, un rol important au jucat succesiv ideile lui Funk, Goldberg, Wartburg, Goldsmith și alții. În corpul uman și animal joacă roluri importante în structuri chimice cum ar fi NAD (niacinamid dinucleotid) și NADP (niacinamid dinucleotid fosfat). Are acțiune vazodilatatoare destul de puternică mai ales la nivelul vaselor cutanate. Scade sinteza de LDL (low-density-lipoproteins). Dă efecte secundare cum ar fi rupturi cutanate cu prurit, activarea ulcerului gastric și duodenal, hepatotoxicitate în utilizări la doze mari.

Dintre derivații de acid nicotinic, se utilizează xantinol nicotinatul (Complamin®, Sadamin®) per os 150—600 mg/zi sau intra muscular 150—

Scanned with OKEN Scanner

300 mg/zi, inozitol nicotinatul, nicametatul (Euclidan®) 30 mg/zi per os (6 drajeuri), nicofuranoză (Bradilan®). nicotinil-alcool (Ronicol®) 100 — 200 mg/zi per os și altele.

Metoclopramida (Reglan®) are efecte smasmolitice la doze mai mari și acțiune antiemetică. Deprimă conducerea neuromusculară. Doza zilnică per os sau i.m. 10—30 mg/zi (1—3 comprimate sau 1—3 fiole).,

ATP-ul administrat intra venos este vazodilatator mai ales splanhnic și dilată pentru scurt timp și coronarele.

Ciclandelatul (Ciclospasmol®) crește preponderent fluxul sanguin cerebral.,Doza zilnică de 100 mg/zi per os.

Xipentifilina (Trental®) este un derivat xantinic de largă utilizare. Produce vazodilatație, antagonizează efectul presor al unor alfa-stimulante adrenergice și scade vîscozitatea sîngelui. Crește flexibilitatea și elasticitatea eritrocitară. Doza zilnică per os 200—600 mg (2—6 comprimate).

Naftidrofuril (Praxilene®) este un derivat de dietanol-amină. Are un efect vazodilatator de tip papaverinic și o oarecare acțiune ganglio-blocantă. Datele asupra eficienței sale sînt contradictorii. Unii autori susțin că este eficient în afecțiuni vasculare cerebrale. Doza terapeutică este de 100—200 mg per os la 8 ore interval.

Fenoxedilul (Suploxedil®) este un vazodilatator atît periferic cît și central prin mecanism musculotrop direct. Crește consumul de oxigen și de glucoză de către celule. Deprimă nodul veno-atrial. Efectul vazodilatator este superior celui dat de papaverină sau acid nicotinic. Nu se administrează în insuficiența renală severă și hipertensiunea intracraniană. Nu se asociază cu IMAO și medicamentele ce produc o puternică kaliurie. Doza zilnică este de 100—200 mg/per os.

Cetredilum (Stratène®) se utilizează în insuficiența circulatorie periferică inițial în doze de 200 mg per os de 2 ori pe zi apoi 200 mg de 3 ori pe zi.

Dintre cromone menționăm Khellinul extras din plante Ammi visnage cu acțiuni vazorelaxante de tip papaverinic. Această substanță nu influențează circulația pulmonară (36).

Se mai utilizează metilcromona (Spasmocromona®) 300—400 mg/zi per os la adulți sau 10 mg/kg corp/zi per os la copii și efloxatul (Oxiflavil®, Recordil®) 60—90 mg/zi per os.

În insuficiența circulatorie cerebrală care este cel mai frecvent de cauză aterosclerotică se utilizează mai ales alcaloizi dihidrogenați din ergot (Redergin®, Hydergin®), cyclandelatul 400 mg la 6 ore per os precum și derivații de papaverină.

Una dintre substanțele mai recent testate cu relativ bune efecte vazodilatatoare cerebrale este vinpocetina ce determină creșterea fluxului sanguin vertebral și coronarian. Imamoto și colab. arată că perfuzia cu vinpocetină 0,5 mg/kg/minut timp de 30 minute reduce rezistența vasculară periferică, crește fluxul sanguin cerebral și coronarian fără a influența conducerea intracardiacă.

Scanned with OKEN Scanner

Și administrarea pe cale digestivă este eficientă, substanța avînd o destul de mare selectivitate a acțiunii vazodilatatoare pentru circulația cerebrală. Cu toate progresele medicației vazodilatatoare cerebrale prevenirea aterosclerozei, tratamentul dislipidemiilor și eventualele modalități viitoare de tratare eficientă a aterosclerozei deja instalate constituie probabil căile majore de combatere în viitor a insuficienței circulatorii cerebrale.

E) MEDICAȚIA MUSCULATURII VENELOR

Între bolile venelor, insuficiența venoasă este de departe cea mai frecventă. Varicele afectează un număr mare de persoane de aproape toate vîrstele cu o predominență la sexul feminin. Există mai multe particularități ale venelor în raport cu arterele din care vom aminti pe scurt cîteva.

Tonusul venos intervine în hemodinamica venoasă și orice tulburare a sa produce unele dezechilibre circulatorii. Contracțiile musculare ale mușchilor din jurul venelor au un rol foarte important în propulsia sîngelui mai ales în venele din jumătatea inferioară a corpului (după unii autori la fel de mare ca cea a forței de împingere a inimii). Variațiile de presiune din cutia toracică din timpul respirației sînt și ele importante.

Există și destule particularități farmacologice ale patului vascular venos. Astfel Altura (5, 7) arată că musculatura netedă arteriolară își scade progresiv mult răspunsul la o serie de factori cum sînt serotonina, tiramina, norepnefrina, angiotensina, vazopresina etc. pe cînd musculatura venelor nu-și modifică reactivitatea la subiecții în vîrstă față de cei tineri. Acțiunea vazodilatatoare arteriolară a izoproterenolului scade și ea cu vîrsta pe cînd efectul său asupra venelor nu se modifică.

Baez și colab. (17, 18) au demonstrat că excitînd diferite zone din creierul de șobolan obține contracții arteriolară puternică fără a influența tonusul patului venos.

Zweifach (172) a arătat că serotonina și bradikinina au o acțiune puternic sinergică pe venele postcapilare dînd un efect constrictor, sinergism ce nu se întîlnește în arteriole, metarteriole și sfincterele precapilare (6).

Sinergismul de acțiune a celor două substanțe sus menționate este mult atenuat de administrarea de indometacin, inhibitor de ciclooxigenază, ceea ce pledează pentru ideea că o serie de factori lipidici de tip prostaglandinic au un rol important în reglarea microcirculației.

Numeroși autori (2, 60) au arătat că arteriolele și sfincterele precapilare sînt mai sensibile la acțiunea adrenalinei și noradrenalinei. Receptorii alfa-adrenergici de pe arteriolele terminale, sfincterele precapilare și venele sînt mai sensibile la acțiunea norepinefrinei decît a fenilefrinei.

Venulele mici cu diametrul de 30—40 μm din regiunea mezenterică și mușchiul cremasterian răspund mai puternic la adrenalină și noradrenalină decît venulele cu diametrul de 40—75 μm (3).

Agenți de constrictă arteriolele ca amfetamina, efedrina, tiramina (acționînd în principal prin eliberarea de noradrenalină) au un efect slab asupra venulelor cu diametrul de sub 80 um care nu au (sau au o foarte slabă inervație simpatică) (4).

Scanned with OKEN Scanner

Sensibilitatea beta-receptorilor adrenergici din musculatura arteriolelor, metaarteriolelor și sfincterelor precapilare depinde de vîrstă dar cea a beta-receptorilor adrenergici de la nivelul venulelor este independentă de aceasta.

La nivelul venulelor se găsesc receptori pentru numeroși alți agenți cu acțiune pe musculatura netedă venoasă cum sînt diverse peptide, lipide biologic active, serotonina, dopamina etc.

Există controverse dacă unele substanțe cum sînt histamina, kininele plasmatice, unele prostaglandine, hidroperoxizii lipidici pot contracta toate tipurile de mușchi venoși.

O substanță ce blochează intrarea ionilor de calciu în fibra musculară netedă cum este verapamilul crește fluxul sanguin în numeroase teritorii arteriolare dar nu provoacă venodilatație în unele teritorii venoase.

Etanolul care provoacă vazodilatație după opinia mai multor autori tot prin blocarea intrării calciului în celulă dă un efect mai puternic pe venule decît pe arteriole.

Capacitatea de distensie și de stocare a sîngelui pe care o are sistemul venos este cu mult mai mare decît cea a patului vascular arterial.

După Brecht 1975 (citat de Păun) (126) afecțiunile venoase se împart astfel :

A. Varice (varicoze) — varice primare
— varice secundare
B. Tromboflebita — tromboflebita superficială
— variocoflebita
C. Flebotromboză — afecțiune preponderent trombotică

Dintre medicamentele utilizate în tratamentul bolii varicoase amintim :

— extractele din Aesculus hippocastanum
— rutinul
— troxerutinul (Venuruton®)
— tribenozidul (Glyvenol®)

Toate aceste medicamente au drept scop să crească tonusul musculaturii venoase și să suprime venodilatația varicoasă. În Aesculus hippocastanum principalele substanțe active farmacologic sînt escina și esculina. Escina este o saponină iar escigenina un glicozid.

Escina crește tonusul venos și capilar, este venoconstrictoare și reduce permeabilitatea vaselor capilare. Se găsește în preparte cum sînt Sandoven®, Vasokastan®, Essaven® etc. Dozele mari de escină dau leziuni renale. Tribenozidul (Glyvenol®) are efecte antiimflamatoare, antialergice și antiedematoase. Efectul său venoconstrictor este slab (sau discutabil). Se administrează per os în doze de 600—800 mg/zi (3—4 drajeuri pe zi).

Troxerutinul (Venoruton®) este un derivat flavonoid cu structura Tris-(hidroxi-2-etil) -3-'4'-7 nicozid, are efect antiinflamator antiedematos, antiagregant plachetar, diminuă permeabililitatea vasculară capilară.

Efectul de creștere a tonusului venos este discutabil. Nu dă reacții adverse grave. Se administrează per os 300—600 mg/zi (1—2 comprimate) sau i.m. 1 fiolă (500 mg) la 2 zile.

Scanned with OKEN Scanner

În tratamentul bolii varicoase se utilizează și medicația sclerozantă care nu se adresează musculaturii netede și produce o foarte puternică iritație a endovenei ducînd treptat la obstruarea ei. Dintre preparatele utilizate în acest scop amintim : psiliatul de sodiu (Sylnasol®), moruatul de sodiu (Varicocid®), sulfatul de tetradecil de sodiu (Thrombovar), varicoscleroza, hidroxipolietoxidodecan Etosclerol® etc.

Tratamentul medicamentos se completează cu tratament chirurgical precum și cu o serie de măsuri de igienă și gimnastică medicală cum sînt evitarea staționării verticale imobile, mers pe vîrf și pe călcîie (ședințe de gimnastică medicală de 2 ori/zi), practicarea sporturilor cum sînt ciclismul și natația, o încălțăminte adecvată, tratarea obezității, purtarea de ciorapi elastici masajul etc.

F) MEDICAȚIA MIGRENII

Numeroase sînt ipotezele patogenice în migrenă și există numeroase date ce par a explica fiecare-o fațetă a acestui fenomen patologic destul de frecvent întîlnit și foarte supărător pentru bolnav.

Itsu și colab. (86) arată existența unei anormale sensibilități a vaselor sanguine intracraniene la noradrenalină. Anthony (10) explică hiperproducția de prostaglandine E vazodilatatoare iar Hilton (80) presupune că substanțe ce cresc agregarea plachetară ar juca rolul principal ceea ce sugerează implicarea TxA_2 în patogenia migrenei.

Perturbări în vazomotilitatea cerebrală prin acțiunea serotoninei, kininelor plasmatice și histaminei au fost și ele implicate în patogenia din cazurile de migrenă dar cu toate acestea 30—50% din cazurile de migrenă răspund slab sau de loc la variata terapie utilizată deși arsenalul acesteia cuprinde o gamă largă de substanțe de la antiimflamatoarele nesteroidale pînă la antiserotoninergice, de la antihistaminice pînă la diverse alfa și beta-blocante adrenergice.

O substanță interesantă utilizată în ultimul deceniu în terapia migrenei este suloctidilul (Sulocton®) cu structura chimică 1-(4-izopropiltiopenil) 2-4-octilaminopropanol, substanță vazodilatatoare utilizată și în tratamentul insuficienței circulatorii cerebrale (19).

Prusinski și colab. (132) obțin bune rezultate cu acest medicament atît în profilaxia cît și în tratamentul atacului migrenos. Winand și colab. (164) remarcă proprietățile sale antilipolitice ce împiedică între altele eliberarea de acizi grași precursori ai lipidelor biologic active iar Rolea și colab. (137), faptul că reduce agregarea plachetară. Doza zilnică terapeutică de Suloctidil este de 600 mg per os.

G) SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE ÎN TERAPIA CARDIO-VASCULARĂ

Medicația musculaturii vasculare ocupă unul dintre locurile centrale ale terapeuticii actuale.

Caracterizăm succint în continuare cîteva substanțe medicamentoase larg utilizate în practica terapiei cardiovasculare dintre care unele se găsesc și în preparate produse de industria farmaceutică românească.

Scanned with OKEN Scanner

Produse farmaceutice

Dipiridamol—microdrajeuri conținînd 0,025 g și fiole de 2 ml conținînd 0,010 g 2,6-bis-dietanolamino-4,8-dipiperidino-pirimido-5,4-pirimidină.

Producător : Întreprinderea de Medicamente București.

Derivați ai fenotiazinei

În vederea găsirii de noi medicamente active la nivelul aparatului cardio-vascular, începînd cu anul 1955 s-au efectuat cercetări și în seria fenotiazinei. Au fost sintetizați numeroși derivați dialchilaminoacil ai fenotiazinei de forma :

Structura chimică generală este prezentată în fig. Nr. 51.

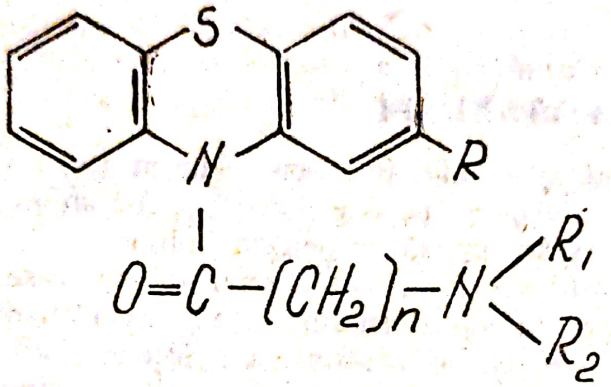


Fig. 51 — Structura generală a derivaților fenotiazinici

conține în diferite poziții ale ciclului fenotiazinic atomi de clor sau brom, grupări chimice ca uretan, nitro, fluormetil etc.

Pentru stabilirea modului în care natura catenei de la atomul de azot din ciclul fenotiazinic influențează acțiunea farmacologică, în această poziție au fost introduși radicali ai acizilor acetic, propionic și butilic (R = 1, 2, 3) iar atomul de azot terminal ale acestor catene aparține unor alchilamine arilalchilamine, dialchilamine sau unor heterociclii cu azot.

Cercetarea farmacologică a acestor compuși a condus la stabilirea unor concluzii referitoare la relația structură chimică-activitate după cum urmează :

— prezența atomului de clor în poziția 2 a ciclului fenotiazinic (R = Cl) intensifică acțiunea vasodilatatoare, în special pe cea coronarodilatatoare. Înlocuirea atomului de clor cu gruparea uretan conduce la diminuarea activității spasmolitice și vasodilatatoare, intensificînd în schimb proprietățile antiaritmice.

Dintre radicalii acil introduși la atomul N_{10} , cel mai activ este radicalul propionil.

După stabilirea acestor importante concluzii cercetările au fost îndreptate în direcția sintetizării unor derivați ai 10-alchilamino-propil fenotiazinei deosebiți între ei prin natura substituenților de la atomul de azot al catenei propionil.

Dintre numeroșii compuși studiați a reținut atenția 2-clor-10-(3-dietilaminopropionil)-fenotiazina, introdus în terapeutică sub numele de Chloracizin.

Începînd cu anul 1969 au fost obținuți derivați ai fenotiazinei care conțin legat de radicalul acil din poziția 10 a fenotiazinei resturi ale 1, 4-diazobiciclic (4, m, 0) alcalnilor.

Studiați farmacologic, s-a constatat că activitatea acestor compuși este influențată de structura chimică după cum urmează :

— lungimea radicalului acil favorabilă acțiunii antianginoase este de 3 atomi de carbon — numărul mai mare sau mai mic de atomi de carbon al acestei catene conduce la diminuarea sau chiar dispariția activității ;

— dintre numeroșii substituenți introduși în poziția 2 a ciclului fenotiazinic optimi pentru apariția proprietăților antianginoase sînt atomul de clor și gruparea trifluormetil ;

— esențială este prezența în moleculă a radicalilor derivați ai 1, 4-diazabiciclo (4, 3,0) nonanului.

Dintre numeroșii derivați studiați au fost reținuți doi compuși : 10-(beta-(1, 4-diazabiciclo (4, 3,0) nonamil-4)-propionil)-2-clorfenotiazina diclorhidrat și 10-(beta-(1, 4-diazabiciclo (4, 3,0) nonanil-4)-propionil)-2-trifluormetilfenotiazina dichlorhidrat. Primul a fost introdus în terapeutică sub numele de Nonachlazin iar cel de al doilea sub numele de Nonaftazin.

Chloracizin (Chloracyzin, Chlorazisin).

Are structura chimică prezentată în fig. Nr. 52
2-clor-10-(3-dietilaminopropionil)-fenotiazina clorhidrat.

Pulbere microcristalină albă sau cu tentă gălbuie care la lumină se colorează ; este solubilă în apă, solubilă la cald în alcool etilic și alcool izopropilic, insolubilă în eter și benzen.

Punct termic : 171 — 175°C.

Chloracizina prezintă acțiune coronarodilatatoare și antiaritmică, nu influențează semnificativ presiunea arterială. Manifestă acțiune bronholitică și relaxează musculatura netedă digestivă.

Se utilizează în special pentru tratarea insuficienței coronariene cronice. Nu se utilizează în cuparea crizelor de stenorcardie.

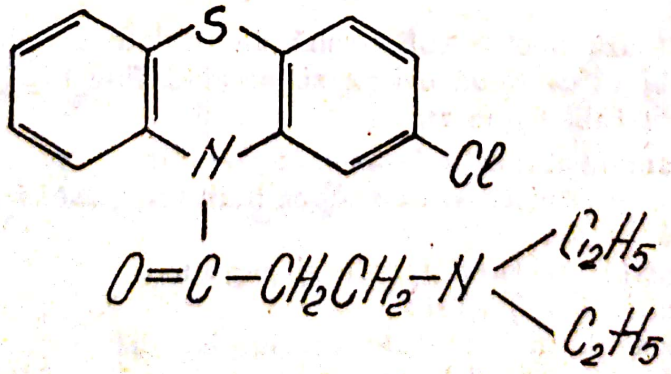


Fig. 52 — Structura chloracizinei

Se administrează per os sub formă de tablete a 0,015 g de 3 — 4 ori pe zi, durata tratamentului fiind de 10 — 20 zile. Atunci cînd este necesar durata tratamentului se poate prelungi.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele maxime :
— pentru o dată : 0,05 g
— pentru 24 ore : 0,15 g

Nonachlazinum (Nonachlazina)

Are structura chimică prezentată în fig. Nr. 53
2-clor-10-(3-(1, 4-diazabiciclo-(4, 3,0)-nonalil-4)-propionil)-fenatiazina diclorhidrat.

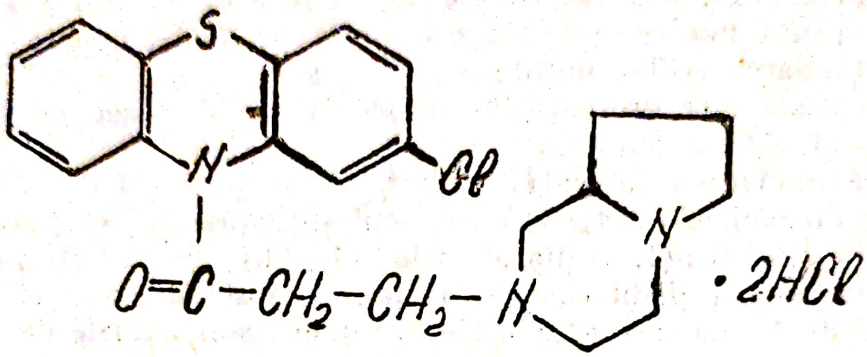


Fig. 53 — Structura nonachlazinei

Pulbere cristalină de culoare galben-cenușie, solubilă în apă, foarte puțin solubilă în alcool.

Ca structură chimică nonachlazina se deosebește de chloracizină prin aceea că în locul grupării dietilamino din catena laterală conține un sistem biciclic cu azot.

Nonachlazina îmbunătățește irigarea inimii pe seama intensificării circulației coronariene : crește rezerva de oxigen a miocardului și capacitatea de contracție a acestuia.

Manifestă acțiune spasmolitică generală și proprietăți antiaritmice.

Nonachlazina se utilizează în boala ischemică a inimii, în scopul preîntîmpinării crizelor, mai ales în cazurile în care alte coronarodilatatoare nu sînt eficiente.

Se administrează per os sub formă de tablete a 0,03 g. Tratamentul se începe cu o tabletă de două ori pe zi iar cînd este bine suportat doza se poate mări la 3—4 tablete pe zi.

Durata tratamentului este de 3—5 săptămîni.

Preparatul se administrează cu o oră înaintea mesei iar în cazul stărilor dispeptice — după masă.

Contraindicații : afecțiuni renale și hepatice.

Acidul adenozin-5'-trifosforic

Are structura chimică arătată în fig. Nr. 54.

Sub formă de sare de sodiu se prezintă ca o pulbere albă, solubilă în apă.

Are acțiuni multiple și complexe cele mai importante fiind la nivelul aparatului cardio-vascular. Dilată moderat vasele coronare și periferice, mărește debitul circulator, scade puțin tensiunea arterială. După administrări repetate, ameliorează procesele metabolice din mușchii netezi vasculari.

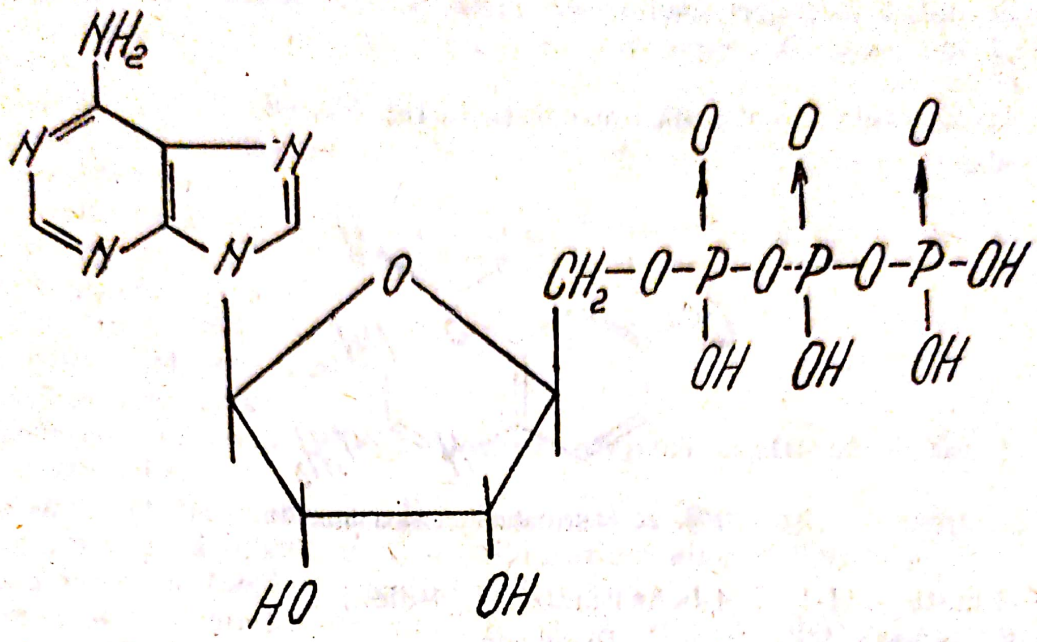


Fig. 54 — Structura acidului adenozintrifosforic

Se indică în tahicardie paroxistică atrială, spasme coronariene, angina pectorală, infarct miocardic, miocardită, arterite, boala Raynaud, distrofii musculare, hipertensiune arterială.

Produse farmaceutice: *Fosfobion* (Intreprinderea de Medicamente București) — fiole a 1 ml conținînd soluție apoasă injectabilă 1 % adenozin trifosfat monosodic.

Prazosin

Are structura chimică prezentată în fig. Nr. 55
1-(4-amino-6, 7-dimetoxi-2-chinazolinil)-4-(2-furonilcarbonil)-piperazina.

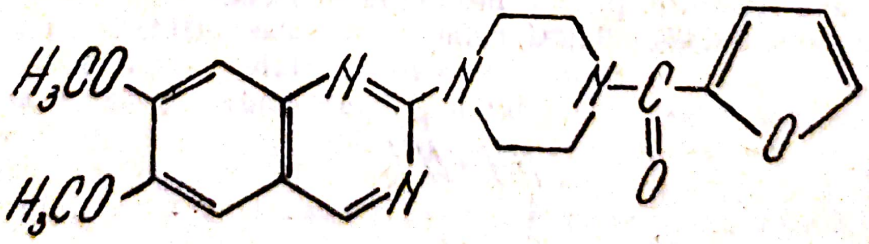


Fig. 55 — Structura prazosinului

Sinonime : Minipress®

Derivat chinazolinic introdus relativ recent în terapeutică, prazosin produce creșterea concentrației AMP-ciclic în celulele mușchilor netezi arteriolari și blochează alfa$_1$ receptorii adrenergici, conducînd la vasodilatație, scăderea rezistenței periferice și hipotensiune arterială.

Scanned with OKEN Scanner

Se indică în hipertensiunea arterială, forme ușoare și medii, în doze de 0,5 — 1 mg de 2—3 ori pe zi.

Diazoxid

Are formula structurală prezentată în fig. Nr. 56

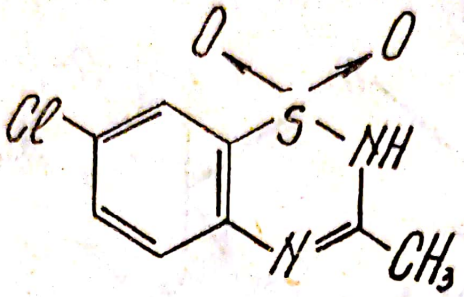


Fig. 56 — Structura diazoxidului

7-clor-3-metil -2H-1, 2, 4-benzotiadizin-1, 1-dioxid.

Sinonime : Endamine®, Proglicen®,

Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, foarte puțin solubilă în apă, solubilă în soluții alcaline concentrate și în dimetilformamidă.

Punct termic 330°C

Din punct de vedere chimic diazoxidul este o tiazidă cloruralâ ; cu toate acestea nu manifestă efect diuretic și reține sodiul și apa determinînd edeme după administrarea repetată.

Se administrează intravenos mai ales în tratamentul de urgență al hipertensiunii arteriale, în criza hipertonice din decompensările cardiace acute, encefalopata hipertensivă acută, glomerulonefrită acută, preeclampsie și eclampsie.

Sulfat de dihidralazină, Dihydralazini sulfos (FIR IX)

Are structura prezentată în fig. Nr. 57

Sulfat de 1, 4-dihidrazinoftalazină.

Pulbere cristalină, de culoare albă, cu gust amar, puțin solubilă în apă solubilă în apă fierbinte, practic insolubilă în alcool.

Punct termic 243 — 248°C.

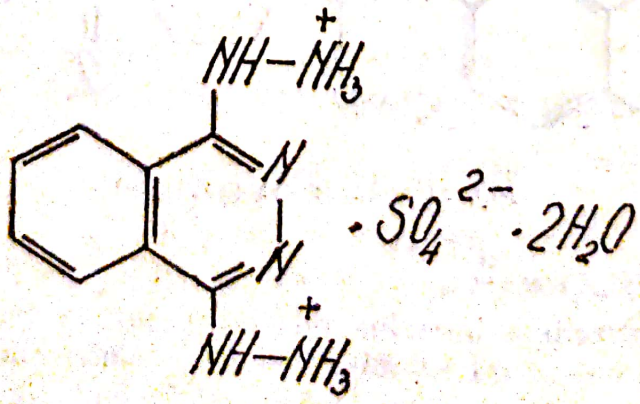


Fig. 57 — Structura sulfatului de dihidrilazină

Sulfatul de dihidralazină aparține hidrazinoftalazinelor fiind printre primele medicamente de sinteză folosite cu succes în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Dihidralazina își exercită acțiunea direct asupra celulei musculare netede din arteriole, producînd vazodilatație periferică, cu scăderea rezistenței vasculare periferice.

Se indică în toate fazele hipertensiunii arteriale, îndeosebi în faza a doua și a treia și în hipertonia și toxemia gravidică.

Doze maxime (FR IX):

— pentru o dată: 0,05 g

— pentru 24 ore: 0,20 g

Produse farmaceutice

Hipopresol (Terapia Cluj-Napoca) — drajeuri conținînd 0,025 1, 4-dihidrazinoftalazină.

Hipazin (Intreprinderea de Medicamente București) — comprimate conținînd: rezerpină 0,0001 g. 1, 4 - dihidrazinoftalazină 0,0100 g.

Acid nicotinic (acidum nicotinicum) (FR IX)

Are structura chimică prezentată în fig. Nr. 58 acid piridin-3-carboxilic.

Sinonime: Vitamina PP, Niacin, Nicodon.

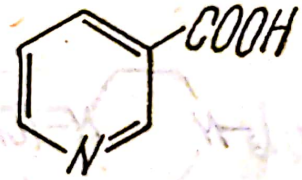


Fig. 58 — Structura acidului nicotinic

Cristale incolore sau pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros cu gust slab acru. Este puțin solubil în apă și alcool, greu solubil în eter foarte greu solubil în cloroform.

Punct termic 234—239°C

Pe lîngă proprietățile sale de vitamină antipelagroasă și hipercolesterolemiant (în doze mari) acidul nicotinic se utilizează ca vazodilatator cu acțiune directă asupra mușchilor netezi vasculari. Este activ mai ales asupra vaselor profunde decît asupra celor cutanate sau capilarelor.

Administrat în perfuzie intra venoasă este activ în angor pectoris rebel.

Ca vazodilatator se administrează per os după mese, în doze de 0,025—0,100 g.

Produse farmaceutice

Vitamina PP — (Întreprinderea de Medicamente București) — comprimate conținînd 0,100g acid nicosinic; fiole conținînd 1 ml soluție 3% acid nicotinic; fiole a 2 ml conținînd soluție 5% acid nicotinic.

Nitroprusiat de sodiu

Are formula chimică următoare:

$Na_2(Fe(CN)_5(NO)) \times 2H_2O$

Pentaciano-nitrozil-ferat (II) de sodiu

Sinonime : Nipride®, Nipruss®

Se prezintă sub formă de cristale rubinii, solubile în apă. În soluție apoasă se descompune repede. Este mai stabil în soluții acide.

Acțiunea hipotensivă a nitroprusiatului de sodiu este cunoscută din anul 1929, cu toate acestea utilizarea clinică a început abia în 1949, deoarece preparatul prezintă unele inconveniente dintre care enumerăm :

— instabilitate în soluție apoasă, mai ales după expunerea la lumină ;

— necesitatea unei stricte și continue supravegheri a tensiunii arteriale datorate efectului foarte puternic hipotensiv.

De curînd aceste neajunsuri au putut fi depășite prin condiționarea preparatului sub formă de substanță liofilizată care în momentul utilizării se solubilizează într-o soluție de citrat de sodiu 0,9%. Se folosește numai în perfuzii intravenoase.

Nitroprusiatul de sodiu este un hipotensiv prin acțiunea directă pe mușchii netezi arteriolari. Tensiunea arterială scade imediat după începerea perfuziei și revine de obicei la scurt timp de la terminarea acesteia.

Dilazep clorhidrat

Are structura prezentată în fig. Nr. 59.

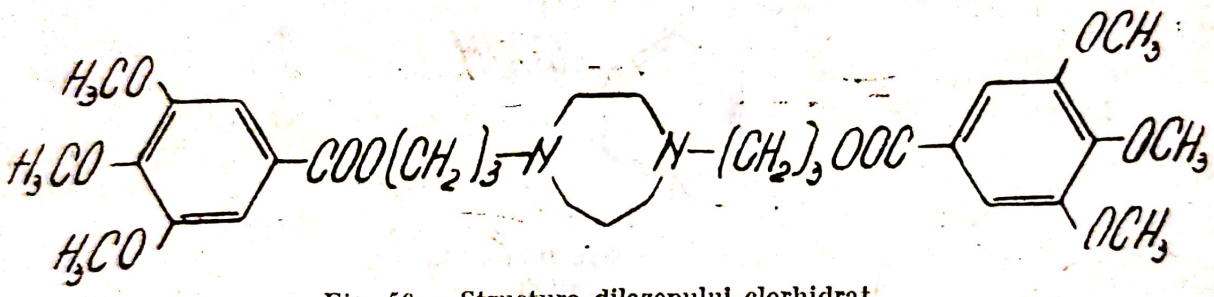


Fig. 59 — Structura dilazepului clorhidrat

N, N'-bis-((3, 4, 5-trimetoxibenzaloxi) propil)hemopiperazina diclorhidrat.

Sinonime : Cormelian.

Coronarodilatator introdus în terapeutică sub numele de Cormelian în 1972.

Substanță solidă cu o moleculă de apă de cristalizare

Punct termic 194 — 198°C.

Se utilizează în insuficiența coronariană, scleroza coronariană, angina pectorală, stări post infarct de miocard.

Se administrează per os de 3 ori pe zi cîte 1 drajeu conținînd 0,056 g Dilazep clorhidrat.

Diltiazem

Are structura chimică prezentată în fig. Nr. 60

cis- (+) - 3 - (acetiloxi) -5 - (2- (dimetilamino) etil) -2, 3-dihidro-2 - (4- metaxifenil)- 1, 5 - benzotiazepin - 4(5 H) - anclorhidrat.

Sinonime : Dilzem®

Se utilizează ca medicament de întreținere în boala coronariană ; în scop profilactic în insuficiența coronariană cronică sau angina pectorală, angina vasospastică (angina Prinzmetal), post infarct de miocard. Tratament de întreținere în hipertonia esențială și rebelă.

Scanned with OKEN Scanner

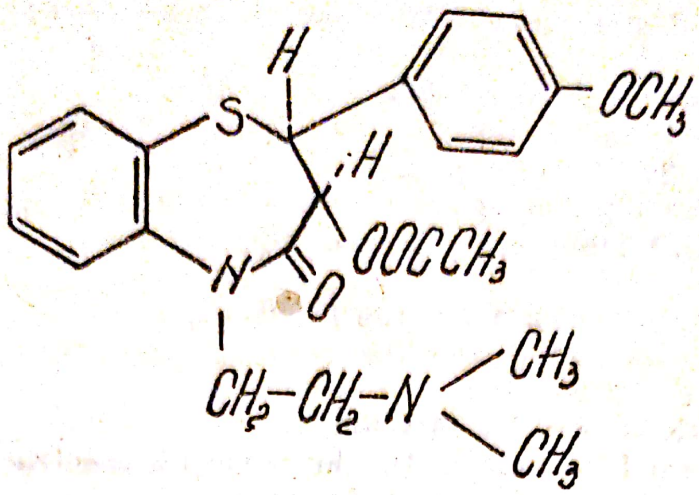


Fig. 60 — Structura diltiazemului

Se administrează de 3 ori pe zi cîte o tabletă retard conținînd 0,060 g dietiazemclorhidrat.

Dibazol

Are structura prezentată în fig. Nr. 61)
2-benzilbenzimidazol clorhidrat.

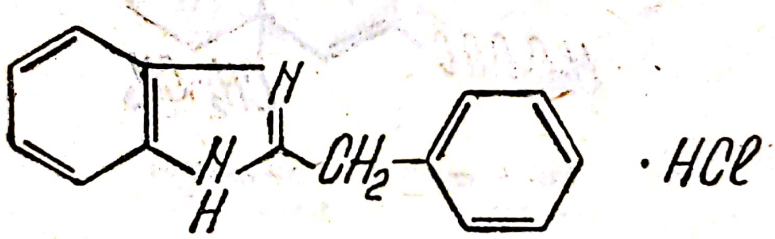


Fig. 61 — Structura dibazolului

Sinonime : Bendazoli hydrochloridum, Tromasedan®

Pulbere cristalină, albă sau albă cu ușoară tentă galbenă, gust amărât. Este greu solubilă în apă, solubilă în alcool. Soluțiile apoase au pH 2,8—3,5 ; se pot steriliza la 100°C timp de 30 minute.

Dibazol manifestă acțiune vasodilatatoare, spasmolitică și hipotensivă Se utilizează în spasme ale vaselor sanguine (boala hipertensivă gravă, crizele hipertonice) și musculaturii netede a organelor interne (boala ulceroasă, spasme ale pilorului și intestinului etc.)

Se administrează intravenos, intramuscular și per os.

Pentru cuparea crizelor hipertensive se administrează intravenos sau intramuscular 2—4 ml soluție 1% sau 4—8 ml soluție 0,5% (0,02—0,04 g). În boala hipertensivă gravă se indică administrarea intramusculară a 2—3 ml soluție 1% sau 4—6 ml soluție 0,5% (0,02 — 0,03 g) de 2—3 ori pe zi. Durata tratamentului este de 8 — 14 zile.

Poate fi asociat cu alte medicamente antihipertensive.

Scanned with OKEN Scanner

Per os se administrează 0,02 — 0,05 g de 2—3 ori pe zi timp de 3— 4 săptămîni.

Doze maxime pentru adulţi :

— pentru o dată : 0,05 g

— pentru 24 ore : 0,15 g.

Administrarea per os se recomandă a se face cu 2 ore înainte de masă sau la 2 ore după mese.

Vinpocetin

Are structura prezentată în fig. Nr. 62

Etilesterul acidului apovincaminic.

Sinonime : RGH-4 405

Pulbere cristalină, albă, fără miros.

Se utilizează în encefalopatia hipertensivă, insuficienţă vasculară cerebrală intermitentă, oftamologie, otologie.

Se administrează în doze de 10 mg de 2—3 ori pe zi.

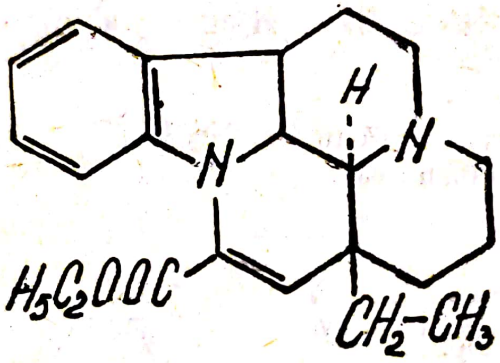


Fig. 62 — Structura vinpocetinei

Dimecarbin

Structura chimică este prezentată în fig. Nr. 63 1, 2-dimetil-3-carbetoxi-5-oxiindol.

Pulbere cristalină albă sau albă cu tentă crem, practic insolubilă în apă, greu solubilă în alcool.

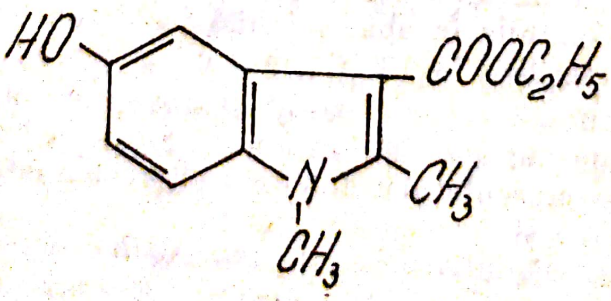


Fig. 63 — Structura dimocarbinei

Pulbere cristalină albă sau cu tentă crem, practic insolubilă în apă, greu solubilă în alcool.

Manifestă acţiune hipotensivă. Se utilizează în tratarea HTA dînd foarte bune rezultate în stadiile I şi II ale acesteia.

Se administrează per os în doze de 20 mg de 3—4 ori pe zi. Durata tratamentului este de 20—30 zile.

Preparatul se poate administra în asociere cu rezerpina sau alte medicamente antihipertensive.

Vincapanum

Sinonime : Vincaton

Preparat ce conține totalul alcaloidic din Vinca minor L., condiționat sub formă de tablete cu un conținut de 0,01 g.

Vincapanum se apropie ca acțiune de Devincam. Se utilizează în HTA spasme ale vaselor cerebrale, tahicardie neurogenă.

Devincan

Structura chimică este prezentată în fig. Nr. 64.

Metilesterul acidului vincaminic.

Sinonime : Vincamina®, Minorin®.

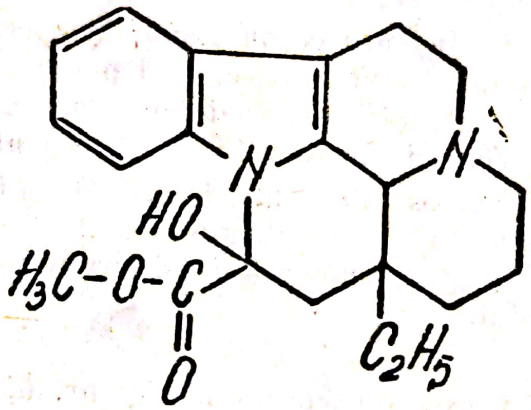


Fig. 64 — Structura devincamlui (metilesterul acidului vincaminic)

Alcaloid conținut în plantele Vinca minor L. și Vinca erecta Rgl. et Schmallh, familia Apocynaceae.

Manifestă acțiune vazodilatatoare și hipotensivă efect slab sedativ. Există date care arată că preparatul acționează preferenițial asupra vaselor cerebrale, micșorîndu-le rezistența și îmbunătățind circulația țesuturilor cerebrale. Datorită acestui fapt este recomandat preparatul în tratarea formelor cerebrale ale bolii hipertonice, în care sînt cuprinse și crizele. Se utilizează de asemenea în boala hipertonică (stadiile I și II) și în tahicardia neurogenă.

Se administrează per os și intra muscular. Per os se utilizează în doze de 5—10 mg de 2—3 ori pe zi. Durata tratamentului este de cîteva săptămîni.

Produse farmaceutice :

Vincamina („Biofarm" București).

Dietifen

Structura chimică este prezentată în fig. nr. 65

mezo-3,4-di-(para-dietilaminoexifenil)-hexan diclorhidrat.

Sinonime : Coralgil® Coralgina®, Dolgina®, Trimanyl®.

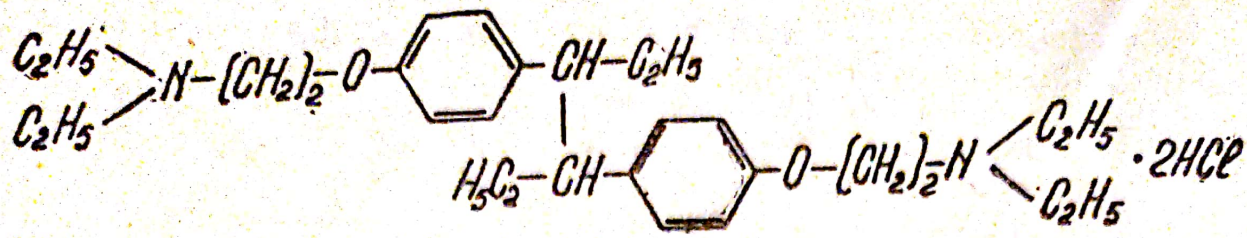


Fig. 65 — Structura dietifenului

Pulbere cristalină albă sau albă cu tentă crem, solubilă în apă; soluția apoasă prezintă, pH 5,5—6,5. Se poate steriliza prin fierbere timp de 30 minute.

Dietifen manifestă acțiune coronarodilatatoare și spasmolitică generală (diminuă spasmele musculaturii intestinale și ale altor organe interne). Nu influențează esențial tensiunea arterială și pulsul.

Se utilizează în insuficiența coronariană, în special în formele cronice; în unele cazuri, la administrarea intravenoasă poate suprima crizele de stenocardie. Totuși, se preferă utilizarea Dietifenului după depășirea crizelor prin utilizarea nitroglicerinei sau a altor medicamente.

Se administrează per os sub formă de tablete a 0,025 g de 3—4 ori pe zi (după masă), tratamentul fiind condus de 2—3 săptămîni. Efectul terapeutic se instalează treptat, ameliorarea observîndu-se la 3 — 7 zile după instituirea tratamentului.

Efloxat

Structura chimică este prezentată în fig. nr. 66
2-fenil-cromon-7-7-oxiacetat de etil

Sinonime: Angorlisin®, Corasanin®, Dilatan®, Oxiflavil®, Racordil®.

Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, solubilă în apă, ușor solubilă în cloroform, puțin solubilă în alcool la rece și în eter.

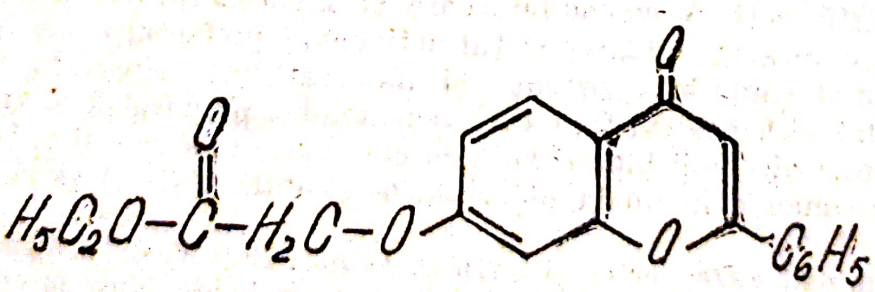


Fig. 66 — Structura efloxatului

Efloxat este cel mai activ și cel mai lipsit de toxicitate reprezentant al substanțelor cu acțiune vasodilatatoare și spasmolitică din grupa cromoflavonelor.

Prezintă acțiune selectivă asupra fibrelor musculare netede, îndeosebi ale vaselor și de aceea efectul se observă mai ales asupra organelor bogat vas-

cularizate (inimă, creier, rinichi), prin înlăturarea spasmelor. Această secțiune este exercitată și la nivelul musculaturii netede bronhice (bronhiolitic) și a tractului digestiv și a căilor biliare.

Acțiunea spasmolitică este însoțită de vasodilatație, observîndu-se mai ales o creștere a fluxului sanguin în circulația coronoriană. Vasodilatația coronariană determinată de Efloxat se instalează lent și este de lungă durată.

Se indică în angina pectorală, în criză și profilactic între accese, reducînd frecvența și intensitatea acestora, tulburări funcționale, cardiovasculare însoțite de fenomene anginoide, infarct miocardic, ateroscleroză bronșită spastică astmatiformă, astm bronșic, tuse convulsivă.

Pentifilina

Are structura chimică prezentată în fig. nr. 67

1-hexil-3,7-dimetilxantina

Pulbere cristalină, albă, insolubilă în apă, solubilă în cloroform.

Punct termic : 81 — 83°C.

Manifestă acțiune vasodilatatoare cerebrală și periferică, ameliorează oxigenarea, oferta de glucoză și fosfat.

Se utilizează în asociere cu acidul nicotinic în proporție de 4 părți pentifilină, 1 parte acid nicotinic.

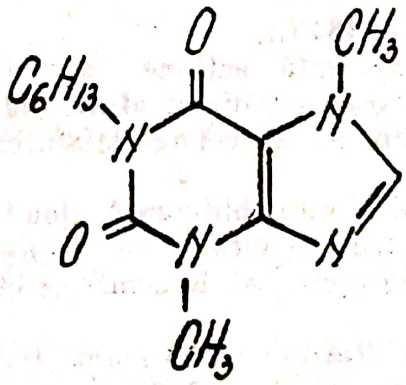


Fig. 67 — Structura pentifilinei

Se recomandă bolnavilor în ateroscleroză, la care sînt afectate cu preponderență vasele cerebrale. Eficiența maximă a preparatului este în stadiile timpurii ale îmbolnăvirii.

În oftalmologie se utilizează ca vasodilatator pentrû îmbunătățirea circulației ochiului.

Produse farmaceutice

Nihexynum® — tablete a 0,250 g conținînd 0,20 g pentifilină și 0,05 g acid nicotinic.

În primele două săptămîni se utilizează cîte o tabletă de 3 — 4 ori pe zi, iar apoi 2 tablete pe zi. Durata tratamentului este de 3—4—6 săptămîni.

Cosaldon retard® — drajeuri conținînd 0,40 g pentifilină și 0,10 g acid nicotinic. Se administrează inițial cîte un drajeu la 12 ore, iar după obținerea unei ameliorări evidente, un drajeu pe zi.

Scanned with OKEN Scanner

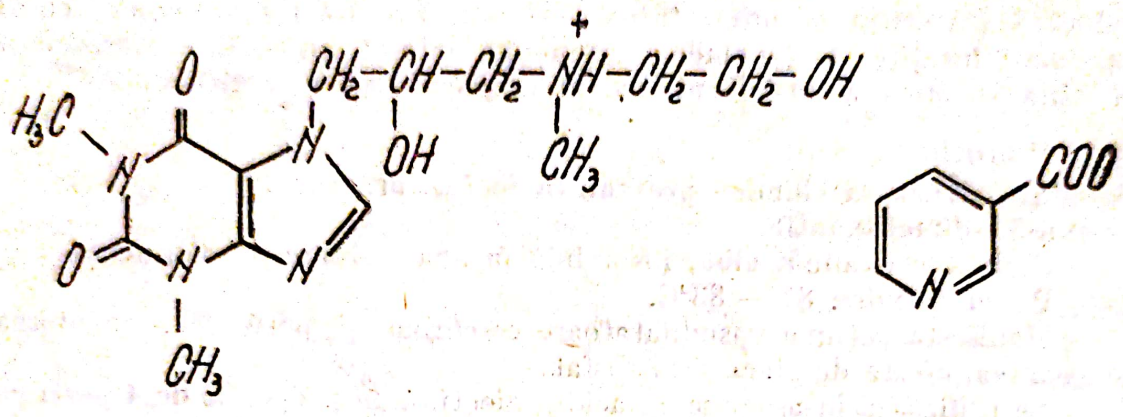
Nicotinat de xantinol (Xantinoli nicotinat) (FR IX)

Structura chimică este prezentată în fig. nr. 68.

nicotinat de 7-(2-hidroxi-3-(N-metil-beta-hidroxietilamino)-propil)-teofilină

Sinonime: Complamin®, Sadamin®

Pulbere albă, fără miros, au gust slab amar, ușor solubilă în apă, solubilă în acid acetic, practic insolubilă în alcool.



Fi . 68 — Structura xantinolnicotinatului

Punct termic 178 — 184°C.

Preparatul manifestă acțiune vazodilatatoare asupra vaselor periferice printr-un efect relaxant direct al musculaturii netede a acestora; îmbunătățește circulația periferică colaterală. Intensifică în oarecare măsură circulația cerebrală.

Se utilizează în endarterita obliterantă, claudicația intermitentă, boala Raynaud, angiopatii diabetice, retinopatii, boala tromboembolică, tromboflebite (asociat cu anticoagulante), ischemie cerebrală subacută și cronică, scleroză cerebrală.

Există date despre utilizarea xantinolnicotinatului în tratarea unor dermatoze, legate de tulburări ale caracterului trofic vascular (sclerodermii, neurodermite etc.).

Preparatul se poate administra per os, intra muscular sau intra venos.

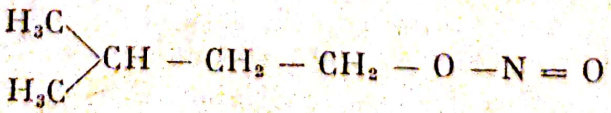
Per os se pot utiliza 3—4 comprimate pe zi iar atunci cînd este cazul doza poate fi mărită. Doza zilnică de întreținere este de 2—3 comprimate. Se recomandă administrarea după mesele principale.

Produse farmaceutice

Xantinol nicotinat — (Intreprinderea Medicamente București) — comprimate conținînd 0,150 g nicotinat de xantinol.

Nitrit de izoamil (Amylii nitris, Pentamylon)

Are structura chimică prezentată în continuare:



nitrit de izoamil

Lichid transparent de culoare slab gălbui și cu miros de fructe. Se aprinde ușor fiind foarte volatil. Este insolubil în apă, insolubil în orice proporție cu alcool, eter, cloroform.

Hidrolizează ușor în prezența acizilor diluați și alcaliilor diluate, degajînd miros de alcool izoamilic.

Se utilizează în angina pectorală de efort, spasme ale arterei centrale a retinei, prin inhalarea vaporilor degajați în urma picurării pe o batistă sau vată de 2—5 picături soluție conținînd 0,15 nitrit de izoamil.

Se utilizează și ca antidot în intoxicațiile cu cianuri, deoarece nitritul de izoamil produce în sînge methemglobină care leagă ionii CN^- (cian) prevenind în felul acesta inhibiția fermenților respiratori din țesuturi.

Tetranitrat de pentaeritrol (Pentalong®, Pentanitrol®)

Are formula chimică prezentă în fig. nr. 69

Pulbere albă, cristalină insolubilă în apă, puțin solubilă în alcool.

Ca structură chimică și însușiri farmacologice, tetranitratul de pentaeritrol se apropie de trinitratul de glicerină ; în comparație cu acesta se absoarbe mai greu prin mucoasa bucală, manifestînd acțiune de mai mică intensitate dar de mai lungă durată. La administrare per os efectul se instalează după 30 — 45 minute iar la administrare sublinguală după 15 — 20 minute. Durata efectului este de 4—5 ore.

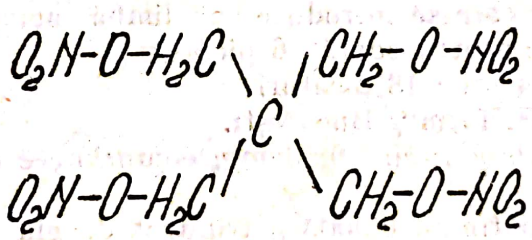


Fig. 69 — Structura tetranitratului de pentaeritrol

Se utilizează în insuficiența coronariană cronică sub formă de comprimate a 0,01—0,02 g de 2—4 ori pe zi.

Se poate administra și sublingual.

Produse farmaceutice : Pentalong®.

Nitroglicerina (Nitroglicerinum, Trinitrat de glicerină).

Are formula chimică prezentată în fig. nr. 70.

A fost sintetizată pentru prima dată în 1847, structura chimică stabilită în 1854 și introdusă în terapie de către medicul american Brunton, în 1860.

Deși cunoscută și utilizată de peste 100 ani, pînă la ora actuală nitroglicerina constituie componenta obligatorie în terapia bolii ischemice, nici unul din medicamentele cunoscute nu exercită un efect atît de rapid și sigur în cuparea crizelor de angină pectorală ca nitroglicerina.

Scanned with OKEN Scanner

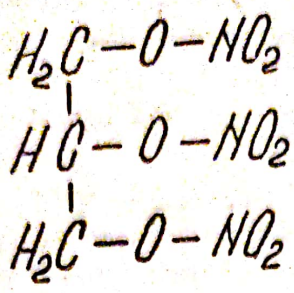


Fig. 70 — Structura trinitratului de glicerină

Prezintă o intensă acțiune coronarodilatatoare fiind de circa 100 ori mai activă decît nitritul de izoamil. Acțiunea se instalează imediat (1—2 minute) și durează aproximativ 15 — 20 minute. În organism se descompun parțial și se elimină sub formă de nitriți și produșii lor de metabolism.

În practica medicală se utilizează *trinitratul de glicerină* sub formă de soluție alcoolică sau tablete.

Soluția nitroglicerinei spirtoasă 1%

Soluție alcoolică de nitroglicerină 1%

Soluție de trinitrina 1% (FR IX)

Soluție limpede, incoloră, cu miros de alcool. Se administrează 1 — 2 picături pe limbă sau sub limbă sau se aduc 2 — 3 picături pe o bucată nu prea mare de zahăr care se introduce sub limbă, neînghițindu-se.

Doze maxime: pentru odată: 6 picături

pentru 24 ore: 18 picături

Producător: „Biofarm" București.

Comprimata nitroglycerini 0,50 mg, comprimate de nitroglicerină 0,50 mg (FR IX)

Comprimate conținînd 0,0005 g trinitrat de glicerină.

Se administrează sublingual în crizele de angor pectoris.

Dacă nu sînt conservate în mod corespunzător, comprimatele de trinitrat de glicerină își pierd din activitate.

Producător: Intreprinderea de Medicamente București.

Produse farmaceutice conținînd trinitrat de glicerină cu acțiune retard:

Nitroglicerină „R"

Comprimate cu acțiune prelungită conținînd 0,0025 g trinitrat de glicerină înglobată în matriță inertă din polietilenă amilsodică.

Se administrează per os (nu sublingual) cîte un comprimat de 2 — 3 ori pe zi.

Producător: Intreprinderea de Medicamente București

Sustac-mite — comprimate conținînd 2,6 mg trinitrat de glicerină.

Sustac-forte — comprimate conținînd 6,4 mg trinitrat de glicerină.

Produsul Sustac condiționat sub formă de comprimate conține trinitrat de glicerină în concentrațiile menționate prezentînd avantajul că o parte din principiul activ (trinitratul de glicerină) se absoarbe imediat la administrare per os (în 10 minute) restul absorbindu-se în timp, exercitîndu-și acțiunea timp de cîteva ore.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile ușoare se administrează de două ori pe zi cîte un comprimat Sustac-mite (dimineața și seara) iar în cazurile mai grave cîte un comprimat Sustac-forte.

După instalarea efectului terapeutic se reduce doza.

Nitrosorbidum (Carvasin, Isorbid, Rigedal, Sorbangil) 1, 4, 3, 6-dianhidro-D-sorbitoldinitrat

Pulbere albă, microcristalină, practic insolubilă în apă greu solubilă în alcool.

Ca acțiune farmacologică, nitrosorbidul se aseamănă cu pentaeritrolul.

Administrat per os se resoarbe încet efectul instalîndu-se treptat și, comparativ cu alți compuși analogi, prezintă cea mai lungă durată de acțiune datorită legării sale de proteinele sanguine. După o singură administrare durata de acțiune este de 3,5—5 ore.

Se utilizează în insuficiența coronariană cronică pentru preîntîmpinarea crizelor. De asemenea este indicat în endarterite și alte afecțiuni datorate spasmelor vaselor periferice.

Se administrează per os sub formă de tablete a 0,005 — 0,010 g de 2 — 3 ori pe zi. Durata tratamentului poate fi de 10 — 20 zile, la nevoie putîndu-se repeta.

Cinarizina (Cianarizinum minniprine®, Dimitronal®, Glamil®, Marisan®, Midronal®, Strugeron®)

Are structura chimică prezentată în fig. nr. 71

Trans-1-cinamil-4-difenilmetil-piperazina.

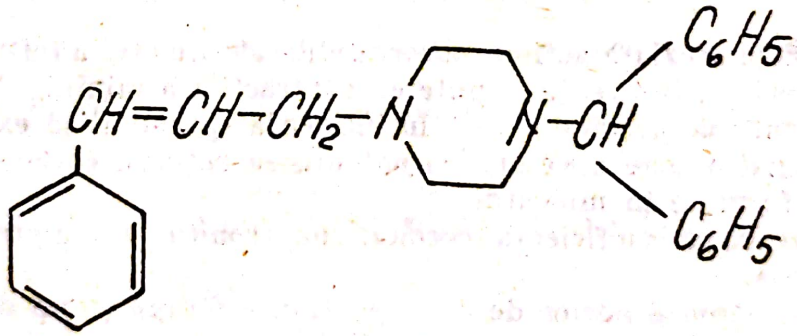


Fig. 71 — Structura cinarazinei

Substanță medicamentoasă vasodilatatoare cu selectivitate de acțiune asupra circulației cerebrale. Diminuă reacțiile la substanțe vasoconstrictoare biogene (tip angiotensina). Manifestă acțiune antihistaminică și diminuă excitabilitatea aparatului vestibular. Nu influențează esențial tensiunea arterială.

Se utilizează în tulburări circulatorii cerebrale, ateroscleroza cerebrală, migrene, vertigii.

Se administrează per os în tablete a 25 mg, inițial de 2—3 ori pe zi cîte o tabletă iar dacă medicamentul este bine tolerat doza se mărește la 2 tablete de 3 ori pe zi.

Durata tratamentului este cuprinsă între cîteva săptămîni pînă la mai multe luni.

Scanned with OKEN Scanner

Lidoflazin (Clinium®, Ordiflazine®)

Are structura chimică în fig. nr. 72.

4-(4, 4-bis-(p-fluorfenil)-butil)-1-piperazinilaceto-2', 6'-xilidid

Substanță cristalină albă insolubilă în apă care conține în structura sa secvențe din moleculele neurolepticelor Fluspirilen (1) și a anesteziculuí localoxilina (II) legate prin intermediul piperazinei:

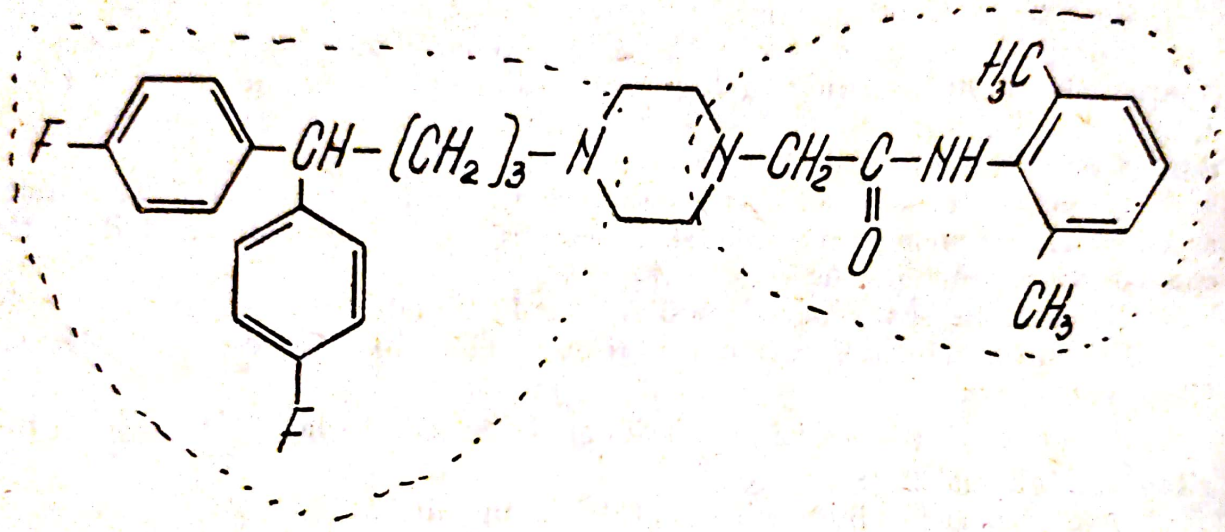


Fig. 72 — Structura lidoflazinei

Lidoflazina prezintă acțiune coronarodilatatoare fără a influența esențial presiunea arterială, frecvența și puterea contractilă a inimii.

Mecanismul de acțiune constă în influența spasmolitică exercitată asupra musculaturii netede a vaselor și potențarea acțiunii coronarodilatatoare a adenozinei formate în miocard.

Se utilizează în insuficiența coronariană cronică pentru preîntîmpinarea crizei anginoase.

Se administrează per os de 3 ori pe zi cîte 60 mg (timp de o lună) iar atunci cînd este necesar doza se poate dubla.

Contraindicații: stadiu de infarct acut al miocardului, tulburări de ritm și conducere. Nu se administrează femeilor gravide.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. AHEARN D.J., GRIMM C.E. — *Arch. Int. Méd.*, 1974, vol. 133, p. 187
2. ALTURA B.M. — *Microvasc. Res.*, 1971, vol. 3, p. 361
3. ALTURA B.M. — *Microvasc. Res.*, 1978, vol. 16 p. 91
4. ALTURA B.M. — *J. Cardiovasc. Pharmac.*, 1981, vol. 3, p. 1 413
5. ALTURA B.M., ALTURA B.T. — în *Factors Influencing Vascular Reactivity*, edited by Carr.er O.J, Shibata S., Igaku-Shorn Ltd. Tokyo, 1977, b. 169
6. ALTURA B.M., ALTURA B.T. — in *Mechanisms of Vasodilatat on*, edited by Vanhoutte P.M., Leusen I., Karger Basel, 1978 vol. 98
7. ALTURA B.M., ALTURA B.T. — in *Vascular neuroeffector mechanisms*, edited by Bevăn J.A., Godfraind T., Maxwell R.S., Vanhoutte P.M., Raven Press New York, 1980 p. 338
8. ALVERSTRAND A., BERGSTROM J. — *Curr. Ther. Res.*, 1979, vol. 28, p. 786
9. ANDERSON G.H., HUEBER P., STERLING C., TIVNA E., SCHROEDER E.T. — *Circulation*, 1980, vol. 62, suppl. III, p. 366, abstr. nr . 1 257
10. ANTHONY M. — *Headache*, 1976, vol. 16, p. 56
11. ANTONACCIO M.J., De FOREST J. — în *International Experience with Nadolol a Long-Acting Beta-Blocking Agent*, Royal Soc. Med. (International Congress and Symbosium Series No. 37) Academic Press Inc. (London) p. 11
12. ANTMAN E , STONE P.' MULLER J., BRAUNWALD E. — *Ann. Int. Méd.*, 1980, vol. 93, p. 886
13. AOKI K., IKEDA N., YAMASHITA K., TAZUMI K., SATO I., HOTTA K. — *Jap. Circ. J.*, 1974, vol. 38, p. 1 115
14. ARNOLD H., PAHLS K., REBLING R., BROCK N., LENBEE H.D.— *Brevet S.U.A.* Nr. 3 532 685 (1970)
15. AOKI K , KONDO S., MOCHIZUKI A., YOSHIDA T., KATO S., KATO K., TAKINAWA K. — *Am. J. Heart*, 1978, vol. 96, p. 218
16. AUSHELEVICH Y., SOROKINA T.A., DUMESH S.Z., SLAIDIN A.K. — *Russ Med. J.* 1974, vol. 1, p. 21
17. BAEZ S. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1977, vol. 39, b. 391
18. BAEZ S., FELDMAN S.M., GOOTMAN P.M. — *Am. J. Physiol.*, 1977, vol. 233, p. 4 141
19. BARGHEON J. — *Acta Clin. Belg.*, 1977, vol. 32, p. 15
20. BELLEMANN P., FERRY D., LUBBECKE F., GLOSSMANN H. — *Arzneim. Forsch*, 1981, vol. 31 (II), p. 2 064
21. BENDALL M.J., BALOCH K.H., WILSON P.R. — *Brit. Med. J.*, 1975, vol. 2, p. 728
22. BIAMINO G., NORING J. — *Z. Kardiol.*, 1978, vol. 67, p. 195
23. BIOLLAZ J., BRUNNER H.R., GAVRAS I., WAEBER B., GAVRAS H. — *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1982, vol. 4, p. 966
24. BONADUCE D., FERRARA N., PETRETTA M., CANONICO V., ROMANGO E., RENGO F. — *Curr. Med. Res. Opin.*, 1981, vol. 7, p. 247
25. BROD J., FENCL V., HEJL Z. JIRKA J. — *Clin. Sci.*, 1959, vol. 18, p. 269
26. BRUCKNER I. (sub redacţia) — *Medicină Internă*, vol. I, Editura Medicală Bucureşti, 1979, p. 489
27. BURNIER M., TURINI G.A., BRUNNER H.R., PORCHETT M., KREUTHOF D., VUKOVICH R.A., GAVRAS H. — *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1981, vol. 12, p. 893
28. CAMPBELL D.B., MOORE R.A. — *Postgrad. Med. J.*, 1981, vol. 57, p. 7
29. CARBALLO R., CONDE L , LAPELLE M., SUAREZ J. — *Curr. Med. Res. Opin.*, 1974, vol. 2, p. 437

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VII

MEDICAȚIA MUSCULATURII NETEDE DIGESTIVE

Principalele grupe de medicamente care se adresează musculaturii netede digestive sînt antispasticele și colagenele. De asemenea unele purgative măresc viteza tranzitului intestinal, influențînd și musculatura netedă a intestinului. Se mai utilizează medicamente ce reduc refluxul gastro-esofagian și medicamente ce combat diareea.

1. Antispasticele

Se utilizează în tratamentul colicilor digestive de diverse etiologii. Ele au rolul de a preveni dar mai ales de a combate contracțiile intense și în general dureroase ale unui segment sau altul din musculatura netedă digestivă.

Principalele grupe de substanțe cu această utilizare sînt :

1) Parasimpaticoliticele antimuscarinice care stochează competitiv receptorii muscarinici de la nivelul musculaturii netede digestive și suprimă astfel contracția dată prin stimularea de tip parasimpatic (aceste substanțe au fost succint prezentate în capitolul I).

b) Substanțe musculotrope relaxante (denumite și de tip papaverinic deoarece papaverina este principalul reprezentant din această grupă). Papaverina, principalul alcaloid benzolizochinoleinic din opiu este bun relaxant al tuturor musculaturilor netede din organism.

Papaverina

Din punct de vedere al structurii chimice, papaverina este 6, 7-dimetoxi-1-veratrilizochinolina (Fig. nr. 73).

Papaverina a fost obținută pentru prima dată prin extracție din opiu, în anul 1848 de Merk (12) iar structura chimică stabilită de Goldschmidt și confirmată prin sinteză în 1909 de Pictet și Gams (16).

Fiind larg utilizată în terapeutică, metodele de sinteză ale papaverinei au fost continuu perfecționate, azi existînd o literatură deosebit de bogată referitoare la acest subiect (8).

Se administrează per os, intramuscular și intravenos. Administrarea rapidă poate determina stop respirator și tulburări de conducere intracardiacă cu bradicardie.

Mult folosit este clorhidratul de papaverină (FR IX) (Papaverini hydrochloridum).

Scanned with OKEN Scanner

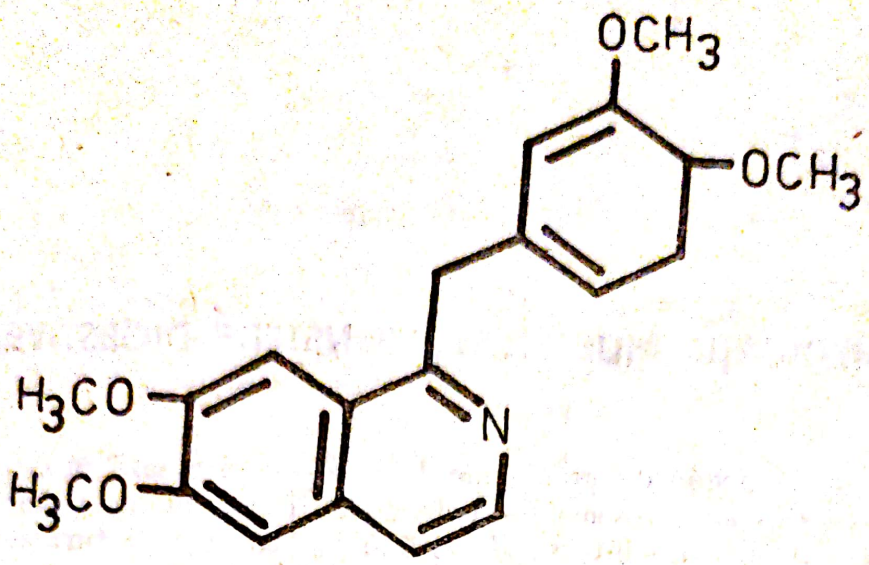


Fig. 73 — Structura papaverinei

Clorhidratul de papaverină conține 99 — 100% clorhidrat de 6, 7-dimetoxi-1-veratrilizochinolină, raportat la substanță uscată.

Pulbere cristalină, albă fără miros, cu gust slab amar, arzător. Se topește în jur de 220°C, cu descompunere. Este solubilă în 40 p apă, 120 p alcool, 10 p cloroform, practic insolubilă în eter (19).

Soluțiile apoase au pH-ul 3, 0—4,5 și se sterilizează prin încălzire la 100°C timp de 30 minute.

Papaverina relaxează musculatura netedă, manifestînd acțiune vazodilatatoare și spasmolitică.

Mecanismul de acțiune al papaverinei nu este suficient de cunoscut. În ultimii ani s-a stabilit că manifestă acțiune inhibitorie asupra fosfodiesterazei și ca atare are loc creșterea conținutului intracelular de AMP-ciclic.

Se utilizează pentru proprietățile spasmolitice în spasme ale vaselor sanguine (în hipertonii, spasme ale vaselor cerebrale endarterite), spasme ale musculaturii netede bronșice (în spasm piloric, colecistite, colite spastice, spasme ale căilor urinare), astmul bronșic (10).

Se administrează sub formă de pulberi, soluții, supozitoare, în doze de 0,04 — 0,12 g.

Doze maxime : pentru o dată : 0, 25 g
pentru 24 ore : 0,50 g

Produse farmaceutice

Papaverină : fiole conținînd soluție apoasă injectabilă 4% clorhidrat de papaverină (0,04 g/fiolă) ; comprimate conținînd 0,10 g clorhidrat de papaverină.

Producător : Intreprinderea de Medicamente București

Lizadon : comprimate conținînd : clorhidrat de papaverină 0,0400 g, sulfat de atropină 0,0004 g, fenobarbital 0,300 g, aminofenazonă 0,1500 g supozitoare conținînd : clorhidrat de papaverină 0,0300 g sulfat de atropină 0,0003 g, fenobarbital 0,0200 g, unt de cacao pentru un supozitor q. s.

Prezintă proprietăți spasmolitice sedative și analgezice.

Producător: Întreprinderea de Medicamente București și Interprinderea de Antibiotice Iași.

O altă substanță asemănătoare că acțiune cu papaverina este drotaverinum (Drotaverine nospanum No-Spa, Nospanum).

Ea are structura chimică:

1-(3, 4-dietoxibenziliden)-6, 7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidroizochinolina clorhidrat.

Este o substanță cristalină cu punctul termic 208 — 212°C, de culoare galben-deschis, fără miros, solubilă în apă etanol, metanol și cloroform (20).

Produs de sinteză la care s-a ajuns în urma cercetărilor întreprinse în vederea obținerii de derivați mai activi și mai puțin toxici decît papaverina.

Din punct de vedere chimic drotoverina se aseamănă cu papaverina, acțiunea spasmolitică fiind mai puternică și de durată mai lungă.

Se utilizează în spasme ale tubului digestiv, căilor urinare și biliare, în insuficiența coronariană cronică, în doze de 0,04—0,08 g de 2—3 ori pe zi.

Tot în cadrul medicației musculotrope sînt incluși și inhibitorii deplasării calciului din grupa 1—4 dipiridinei (mult mai puțin utilizați în combaterea spasmelor digestive decît în terapia cardiovasculară), unele antihistaminice H_1 și nitriții.

Relaxarea musculaturii netede digestive o dau și ganglioplegicele (acționînd la nivel ganglionar) precum și barbituricele.

Prin diferite mecanisme, acțiune antispastică exercită și unele fenotiazine.

O altă substanță musculotropă cu acțiune antipasmatică și la nivel digestiv este Kelina (Khellinum).

Din punct de vedere al structurii chimice ea este 2-metil-5, 9-dimetoxifurancromona (Fig. Nr. 74).

Este un compus natural conținut în semințele plantei Ammi visnaga

Pulbere cristalină de culoare alb sau alb-gălbui, fără miros, cu gust amar. Este greu solubilă în apă la rece, mai solubilă la cald, puțin solubilă în alcool, solubilă în cloroform și acizi minerali diluați. Punct termic 151—153°C.

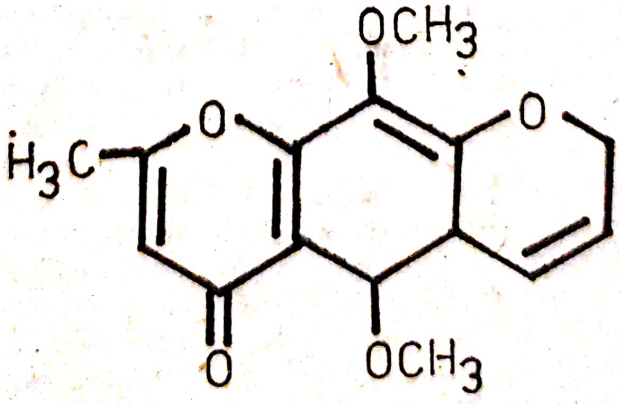


Fig. 74 — Structura kelinei

Manifestă acțiune spasmolitică diminuînd tonusul musculaturii netede, acțiunea coronarodilatatoare este moderată. La administrarea per os se absoarbe rapid atingînd concentrația maximă sanguină după 10—15 minute. Se elimină lent din organism.

Se utilizează în tratarea insuficienței coronariene cronice, astmului bronșic, stări spastice ale tubului digestiv.

Doza pentru adulți : 0,02 g (uneori 0,04 g) de 3 — 4 ori pe zi.

În mod obișnuit efectul terapeutic se instalează la 5 — 7 zile de la începerea tratamentului.

Doze maxime pentru adulți, la administrare per os :

— pentru o dată : 0,04 g

— pentru 24 ore : 0,12 g

2. Purgative

O serie de purgative acționează stimulînd peristaltica intestinului gros sau subțire. În general ele excită chemo-receptorii din peretele intestinal și consecutiv acestui fapt se produce stimularea contracțiilor musculaturii intestinale. Dintre aceste substanțe menționăm :

a) Purgative ce acționează preponderent la nivelul intestinului gros.

1) Fenolftaleina este o substanță ce nu suferă transformări fizico-chimice în stomac crescînd atît peristaltismul intestinului gros cît și pe a celui subțire (dar mult mai puțin decît pe al celui gros). Doza purgativă este de 100 — 500 mg/zi per os iar cea laxativă de 50—100 mg/zi. Se găsește în preparatele Ciocolax®, Laxatin®, Carbon®, Purgofen®, Fenolftaleina este activă în prezența bolii. Acționează după 4 — 8 ore de la administrare. Dă uneori erupții cutanate, colici, vomă. Se elimină prin scaun și urină, aceasta din urmă fiind colorată în roșu (5, 9, 15).

2) Oxifenisatina (Fenisan®, Acetolax®, Laxena®,). Se aseamănă structural cu fenolftaleina, fiind însă mai puțin toxică și de circa 17 ori mai activă ca purgativ. (2). Doza eficientă la adult este de 5 — 10 mg iar la copil de 3—5 mg. Efectul său principal este acela de stimulare a peristalticii intestinului gros. Poate determina afectări hepatice, severe, fapt pentru care în unele țări nu se mai folosește.

3) Bisacodilul (Dulcolax^{R}) este o substanță ce stimulează peristaltismul intestinului gros consecutiv stimulării receptorilor mucoasei intestinale. Nu se absoarbe în tractusul digestiv. A fost introdus în practica medicală în 1953. Doza zilnică la adult este de 10 — 15 mg iar la copil de 0,3 mg/kg. (6). Este activ și în cazul administrării intra-rectale sub formă de supozitoare.

4) Purgativele antraglucozidice (emodinice) sînt substanțe ce se găsesc în unele plante și au o structură glucozidică. Agliconul lor se mai numește și emodină. Structural se aseamănă cu antrachinona de unde și denumirea ce li se dă uneori de purgative antrachinonice.

Elementul activ din aceste purgative sînt agliconii (emodinele) care rezultă din scindarea antraglucozizilor în intestinul subțire. Emodinele se absorb în intestinul subțire și se secretă în colon. Principalele plante în care se găsesc aceste substanțe sînt :

Scanned with OKEN Scanner

Foliculii și frunzele de Sena care conțin doi glicozizi și anume senozidul A și senozidul B. Plantele din care sînt conținute aceste elemente și anume Cassia acutifolia și Cassia angustifolia au fost utilizate de medicina arabă încă din secolul al nouălea al erei noastre. Se poate utiliza sub formă de extracte și sirop de Sena precum și pe cale rectală sub formă de clismă. Glicozizii purificați de Sena (Senozidul A și B) se găsesc în preparatul Glysennid® cu o doză utilă zilnică la adult de 12 — 24 mg 1 — 2 cp.). Scoarța de Rhamus frangula (crușin) conține un glicozid numit frangularozid iar aglionul se numește frangulaemadina. Se utilizează sub forma de decoct, pulbere sau pilule purgative.

Danthronul (Dopbam®) este utilizat per os în doze de 75 — 150 mg/zi la adult.

Frunzele de aloe conțin glicozidul numit-aloină care este printre cele mai active substanțe purgative vegetale. Doza laxativă zilnică pentru adult este de 100 — 300 mg iar cea purgativă de 500 mg.

Cascara sadagra este obținută din plante Phamnus purshiama (2). Pulberea obținută din această plantă se utilizează per os.

Sulful elementar are și el efect purgativ. În intestinul gros este transformat de flora microbiană în hidrogen sulfurat. Stimulează peristaltica intestinului gros. Doza zilnică este de 1 — 3 g la adult (de sulf sublimat) și de 500 mg de sulf precipitat.

b) Purgative ce acționează preponderent pe intestinul subțire.

Aceste substanțe influențează mai mult sau mai puțin și musculatura netedă intestinală.

Dintre aceste substanțe amintim unele rezine vegetale cum sînrt convolvulina și jalapina obținute din plante Exogonium purga (din rădăcină). Jalapina se mai găsește și în rădăcina plantei Convulvus scamonia. Oleul de ricin (obținut din semințele de Ricinus communis) este format din trigliceridele acizilor ricinoleic și izoricinoleic. În intestin este emulsionat de bilă. Principiul activ este acidul ricinoleic. Are un efect destul de blînd de stimulare a peristalticii intestinale. Efectul se produce la 5 — 6 ore după ingestie. Se poate folosi la copii și gravide. Doza la adult este de 15 — 45 h/zi iar la copii de 10 — 20 g/zi.

Purgativele care măresc volumul conținutului intestinal cum sînt mucilaginoasele și purgativele saline stimulează și ele peristaltica intestinală prin distensia intestinului și stimularea preso-receptorilor.

3) ANTIDIAREICE

Unele dintre antidiareice au un mecanism preponderent de acțiune asupra musculaturii netede intestinale. Alte substanțe antidiareice influențează mucoasa intestinală sau combat cauzele unor diarei (cum sînt de exemplu antibioticele și sulfamidele ce tratează etiologic unele diarei microbiene) sau antiinflamatoarele ce suprimă iritația dată de procesul inflamator).

Dintre substanțele ce acționează asupra peristalticii intestinale menționăm :

1) Substanțe ce blochează receptorii muscarinici și reduc peristaltismul și secreția intestinală stimulată de vag (prezentată anterior). Aceste substanțe au și acțiune de suprimare a colicilor intestinale întîlnite în unele diarei.

2) Opiacee naturale și de sinteză.

Opiul este pulberea ce se obține prin pisarea sucului din capsulele de Papaver somniferum intrat în contact cu aerul.

Conține circa 20 de alcaloizi, unii cu structură fenontrenică, alții cu structură izochinoleinică. Există indicii că a fost utilizat în diverse scopuri încă din antichitate. Asupra lui s-aú făcut foarte multe studii farmacodinamice. Primul alcaloid, morfina, a fost izolată de Seturner în 1806.

Opiul micșorează peristaltica intestinală și contractă sfincterele. În același timp deprimă și refluxul de defecație. Ca antidiareic se utilizeaza pulbere de opiu 10—20 mg de 2—5 ori pe zi sau tinctură de opiu 0,1—0,2 ml de 3 — 4 ori/zi per os.

Codeina este structural metilmorfină. Se transformă parțial în morfină prin demetilare hepatică. Se absoarbe bine pe cale digestivă. Este mult mai puțin adictivă decît morfina. Se excretă îndeosebi pe cale renală. Ca antidiareic acționează prin efect direct de inhibare a peristalticii intestinale. Se utilizează îndeosebi codeina fosforică. (15 — 60 mg/zi per os la adult) sau tinctura de codeină 0,3 — 0,6 ml de 2 — 3 ori pe /zi (7).

Difenoxilatul este o substanță sintetică înrudită cu meperidina utilizată aproape exclusiv în tratamentul diareei (13). În comerț se găsește preparatul Lamotil® care conține fenoxilat și sulfat de atropină. Substanța are și o slabă acțiune analgetică. Inhibă puternic peristaltica intestinală. Se va utiliza cu prudență la pacienții cú afecțiuni hepatice severe deoarece poate precipita coma hepatică. Mai poate da depresie respiratorie, sedare, vomă, retenție de urină și foarte rar, în utilizări repetate, dependență fizică și psihică.

Loperamidul (Imodium®) are unele asemănări structurale cu difenoxilatul. Inhibă îndeosebi mișcările peristaltice ale colonului. Are o oarecare acțiune și la nivel ganglionar și inhibă eliberarea de acetilcolină la nivelul joncțiunii neuromusculare. Tipul de înjumătățire a concentrației plasmatice a acestui medicament este de 15 ore. Doza zilnică la adult este de 2 — 16 mg per os. Dintre efectele adverse produse de acest medicament enumerăm: greața, voma, erupția cutanată, somnolența, amețeli. Utilizarea prelungită nu-i scade eficacitatea. Dependența fizică, teoretic posibilă în tratamentele îndelungate, este mai rar întîlnită (13).

Mebeverina (Colazax®) este un derivat rezerpinic care are efect direct pe musculatura colonului. Se utilizează îndeosebi în sindromul de intestin iritabil. Doza zilnică la adult este de 135 mg de 2 — 3 ori/zi per os (7).

4. Medicația căilor biliare

În ceea ce privește musculatura netedă biliară există două grupe mari de medicamente ce se utilizează în scopuri diferite :

a) Medicația spasmolitică utilă în combaterea colicelor de diverse etiologii ale musculaturii biliare. Această medicație nu se deosebește în general de medicația spasmolitică utilizată pe alte segmente de tub digestiv.

b) Medicația colecistochinetică (colagogă) care stimulează contracția vezicii biliare și eliminarea bilei.

Unele substanțe au concomitent atît acțiune coleretică (de stimulare a secreției de bilă) cît și colagogă.

Dintre substanțele colecistokinetice menționăm :

— uleiul de măsline (1 — 2 linguri/zi).

— sorbitolul (Sorbostil®) 5 g/zi per os.

— peptone

— sulfatul de magneziu soluție 30% administrat oral sau pe sondă intraduodenală.

Preparatul românesc Peptocolin® conține sulfat de magneziu 20g % și peptonă 5 g %. Se administrează oral 1 — 2 linguriță pe zi cu 100 — 150 ml apă (1).

Dintre coleretice care au și efect colecistokinetic menționăm :

— sărurile biliare (produsul românesc Colebil® conține 0,10 g bilă de bou/comprimat, metenamină, ulei de mentă și salicilat de sodiu).

— acidul dehidrocolic (Fiobilin®, Decholin® Bilidon®) 0,250 g/comprimat, 1 — 2 comprimate de 3 ori/zi la adult.

— frunzele de Boldo (Peumus boldo) conțin boldina (alcaloid) și glucozidul boldoglucina. Produsul comercial românesc este Boldocolin® ce conține extract de Boldo 17, 27 g % acid salicilic, ulei de mentă, glicerol și carbonat de magneziu

— terpenele (produsul Rowachol®) conține borneo , camfen, cineol, mentol, pineu dizolvate în ulei de măsline (1)

— propilbenzenul (Carbicol®, Felicur®) are efecte coleretice și colecistokinetice. Se administrează la adulți 0,10 g de 1 — 3 ori/zi per os (1,5)

— extractul de anghinaria (Cinaria scolimus) are efect coleretic și un slab efect colecistokinetic. Preparatul românesc Anghirol® 10 picături de 3 ori/zi per os la adult sau 1—2 drajeuri de 3 ori/zi (la adult) și 1 drajeu de 3 ori/zi la copiii peste 7 ani.

De menționat că în situațiile cînd bolnavul prezintă hipertonie veziculară este indicat Rowachol® asociat cu un regim ce exclude alimentele ce determină contracții ale vezicii biliare (maioneză, ciocolată, grăsimi etc) iar hipertonia sfincterului Oddi se va face terapie cu antispastice uzuale ca : Scobutil®, Bergonal®) sau musculotrope directe ca papaverina) (14).

3) Medicația ileusului paralitic

Este o afecțiune destul de gravă și constă în încetarea mișcărilor peristaltice ale intestinului. Etiologia acestei afecțiuni este diversă mai frecvent întîlnindu-se ileusurile post-operatorii, din stările toxice-septice, post-traumatice, din unele intoxicații etc.

Ca medicamente se utilizează îndeosebi parasimpaticomimetice indirecte cum sînt neostigmina (Miostin®).

Neostigmina se absoarbe slab la nivel digestiv și de aceea în general se administrează parenteral. Efectele sale datorate blocării colinesterazei și creșterii concentrației endogene de acetilcolină sînt de tip muscarinic manifestîndu-se îndeosebi la nivelul tubului digestiv și vezicii urinare (5).

Nu se administrează în ileusul mecanic. Se folosește și pentru combaterea retenției de urină post-operatorie sau post-partum. Se mai utilizează piridostigmina (Mestinon®) care se absoarbe bine digestiv și uneori edrofonin (Tensilon®).

6. Medicația refluxului gastro-esofagian

Este tratat mai ales cu metoclopramidă (Maxolon®).

Această substanță crește presiunea la nivelul sfincterului esofagian interior și împiedică refluxul gastro-esofagian cauzator de esofagite prin conținutul de acid clorhidric din sucul gastric.

Este un derivat de procainamidă dar are efecte cardiace și de anestezic local neglijabile.

Crește activitatea pilorică și scurtează timpul de staționare a medicamentelor în stomac.

Este și un puternic antiemetic.

Crește motilitatea intestinului subțire (puternic) și are o ușoară acțiune de stimulare a peristalticii colonului.

Previne voma indusă de apomorfină avînd în această direcție un efect antiemetic echivalent cu cel al proclorperazinei (neuroleptic fenotiazinic puternic antiemetic) 18).

Se pare că blochează receptorii dopaminergici deoarece este cert că poate da simptome extrapiramidale.

Are o lungă absorbție digestivă dar se poate administra și parenteral (intravenos sau intramuscular). Este metabolizată în organism prin dezalkilare și hidroliză. Circa 75% din totalul metaclorpramidei administrate se excretă prin urină sub formă de metaboliți. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 4 ore .

Se mai utilizează în investigarea radiologică a intestinului subțire (pentru că metoclorpramida scurtează timpul în care bariul parcurge intestinul subțire), în migrenă (3, 11, 17) și în hernia hiatală.

Potențează efectele extrapiramidale ale fenotiazinelor. Stimulează lactația și crește producerea de prolactină.

Crește absorbția intestinală a aspirinei, paracetamolului, tetraciclinei, levadopei. Scade absorbția digoxinei (18).

Doza zilnică orală este de 30 — 40 mg.

Și alte medicamente utilizate în unele boli digestive influențează întrucîtva musculatura netedă.

Dintre acestea amintim unele antibiotice și unele antimimetice.

Histamina și serotonina, antihistaminicele și antiserotoninicele influențează și ele musculatura netedă digestivă.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. AVACUM T., CRUCEANU I., IONESCU F., IONESCU I., MATEESCU I. — *Produse farmaceutice folosite în practica medicală*, Editura Medicală, București, 1976
2. CUPARENCU B., TISCA I., SAFTA L., BARZU T., CSUTAK V., SANDOR V. — *Farmacologie pentru medici*, Editura Dacia Cluj-Napoca, 1978, vol. II
3. DIAMOND S., BALTES B.J., LEVINE H.W. — *Headache*, 1972, vol. 12, p. 37
4. DOBRESCU D. — *Farmacodinamie*, Editura Medicală, București, 1977
5. DOBRESCU D. — *Farmacoterapie*, Editura Medicală, București, 1982
6. GOODMAN L.S., GILMAN A. — *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*., Sixt Edition, 1980, Mac Millan, New York, Toronto, London
7. LAURENCE D.R., BENNETT P.N. — *Clinical Pharmacology*, Fifth Edition. Churchill Livingstone, 1982
8. LUKIYANOV A.V., ONOPRIENKO V.I., ZOSOSOV V.A. — *Him. Farm. Zhur.*, 1972, nr. 5, p. 14—25
9. MANOLESCU E. — *Farmacologie*, Editura didactică și pedagogică, București, 1975
10. MASHKOVSKY M.D. — *Lekarstvennie Sredstva*, Moskva, Meditina, 1977
11. MATTS S.G.F. — *Practitioner*, 1974, vol. 212, p. 887
12. MERK G. — *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1848, Bd. 66, 125
13. MILLER R.R., GREENBLATT D.J. — *Handbook of Drug Therapy*, Elsevier, New York, Amsterdam, 1980
14. NEGOIȚĂ C., VLAICU R., DUMITRAȘCU D. — *Clinică Medicală*, Editura didactică și pedagogică, București, 1983
15. PĂUN R. (sub redacția) — *Terapeutica Medicală*, vol. III, Editura Medicală București, 1982
16. PICTET A., GAMS A. — *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1909, Bd. 42, 2 943
17. PINDER R M., BROGETEN R.N., SAWYER P.R. — *Drug*, 1976, vol. 12, p. 81
18. ROGERS H.J., SPECTOR R.G., TROUNCE J.R. — *A Textbook of Clinical Pharmacology*, Hodder and Stronghton (London, Sydney, Auckland, Toronto), 1981
19. * * * — *Farmacopeea română*, ediția a IX-a, Editura Medicală, București, 1976
20. * * * — *Pharmaceuticals*, Catalogue of Time Chemicals, Medimpex, Budapest, 1970

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VIII

MEDICAȚIA MUSCULATURII NETEDE UTERINE

Dintre toate musculaturile netede ale aparatului genital, la ambele sexe, de departe ținta terapeutică principală o constituie miometrul și îndeosebi miometrul gravid.

Miometrul are unele caracteristici morfo-funcționale importante pentru funcția sa, dar și pentru utilizarea unor medicamente. Dintre acestea amintim dispoziția vaselor sanguine între fibrele miometrului de așa manieră încît prin contracția miometrială poate fi suprimată curgerea sîngelui în unele dintre aceste vase. De asemenea, miometrul are un înalt grad de activitate bioelectrică spontană și contracții spontane ce nu sînt suprimate de excluderea influenței sistemului nervos vegetativ.

La nivelul uterului au fost identificați receptori alfa adrenergici (excitatori), beta-adrenergici ce dau inhibiția contracției și tonusului uterin dînd și hiperpolarizare membranară (19), receptori angiotensinici, prostaglandinici, receptori H_2 și alții.

Există medicamente ce stimulează contracția miometrială ca și medicamente ce o inhibă.

1. MEDICAMENTE CE CONTRACTĂ UTERUL (OXITOCICE)

Dintre acestea cele mai importante sînt:

1) oxitocina
2) derivații de ergot
3) prostaglandinele și derivații sintetici ai acestora

1. Oxitocina este un hormon polipeptidic produs la nivel hipotalamic stocat și apoi din hipofiza posterioară. Are o structură asemănătoare cu a vazopresinei, celălalt hormon retrohipofizar.

Se compune din 8 aminoacizi și spre deosebire de vazopresină are izolenană în loc de fenilamină și leucină în loc de arginină. Sinteza sa se realizează în nucleii supraoptic și îndeosebi paraventricular din hipotalamus.

Eliberarea oxitocinei din neurohipofiză este reglată complex. Unul dintre aceste mecanisme reglatoare constă dintr-un reflex cu punct de plecare peretele uterin. Astfel distensia mecanică a uterului (produsă de creșterea fătului în timpul sarcinii sau experimental) determină o stimulare a neurosecreției și eliberării de oxitocină.

Variațiile mari de sensibilitate uterină la oxitocină în funcție de vîrsta sarcinii sînt arătate în tabelul nr. 52 (după Manolescu și Achim) (32).

TABELUL NR. 52

VARIAŢIILE SENSIBILITĂŢII UTERINE LA OXITOCINĂ ÎN FUNCŢIE DE VÎRSTA SARCINII (DUPĂ MANOLESCU ŞI ACHIM) (32)

Vîrsta sarcinii	Excitabilitatea uterină la Syntocinon (mμ)
luna a IV-a	250
luna a V-a	200
luna a VI-a	100
luna a VII-a	50
luna a VIII-a	25
luna a IX-a, săptămîna 37	25
luna a IX-a, săptămîna 38	10
luna a IX-a, săptămîna 40	5
travaliu	1

Contraindicaţiile preparatelor de oxitocină, atît naturale cît şi sintetice, în inducerea travaliului sînt: disproporţii între mărimea fătului şi bazin, cicatrici uterine multiple, placenta praevia etc.

Administrarea preparatelor de oxitocină în timpul anesteziei generale cu ciclopropan (azi mai rar folosită) ridică riscul unor artimii cardiace (32).

Uneori perfuziile masive cu oxitocină din timpul travaliului determină scăderea fibrinogenului plasmatic (prin mecanism incomplet precizat) şi duc la apariţia unor hematoame prin hemoragii pelvine.

În deceniile IV—V—VI, utilizarea unor doze mari de oxitocină naturală provenită din neurohipofiză a dus la accidente vasculare datorită impurificării acestor preparate cu vazopresină.

Dozele mari de oxitocină sintetică administrate intravenos în injecţie unică pot produce, din contră scăderi de tensiune arterială şi tahicardie.

Pentru inducerea travaliului se preferă perfuzii cu oxitocină în ser glucozat (1 unitate oxitocină la 50 ml ser glucozat 5%) în debit de 10 — 40 moliunităţi/min (10 — 40 picături /minut).

În hemoragii post-partum sau post-abortum se administrează 5 — 10 ui intravenos sau din soluţia 2 ui/100 ml ser glucozat 5 % cîte 40 — 50 picături/min.

Se utilizează şi dezaminooxitocina (Sandopart), produs sintetic obţinut în 1960 şi care se utilizează atît sub formă de soluţie injectabilă cît şi sub formă de comprimate sublinguale.

Inactivarea prin oxitocinaza serică este de două ori mai redusă decît în cazul oxitocinei.

Oxitocina stimulează atît creşterea frecvenţei contracţiilor uterine cît şi a forţei acestor contracţii. Concentraţia de estrogeni şi de progesteron influenţează efectul aşupra miometrului pe care-l are oxitocina. Un nivel mai scăzut al estrogenilor reduce efectul contractil al oxitocinei. Din contra, un nivel mai înalt al progesteronului scade acţiunea asupra membranelor celulelor mio-

Scanned with OKEN Scanner

metriale și prin deprimarea sintezei uterine de prostaglandine care s-a dovedit a fi o etapă importantă în stimularea contracției uterine de către oxitocină. Faptul că așa stau lucrurile este probat de scăderea foarte importantă (cu 70—90%) a contracției uterine dată de oxitocină dacă uterul este preincubat cu indometacin (în concentrații ce inhibă ciclooxigenaza).

Efectul oxitocinei asupra uterului în primele luni de sarcină este mic și el crește progresiv cu vîrsta sarcinii fiind maxim la termen (cînd și concentrația prostaglandinică miometrială este maximă).

Oxitocina contractă și celulele mioepiteliale ale canalelor galactofore stimulînd ejecția laptelui.

Are o ușoară acțiune vazorelaxantă și tahicardizantă (reflex) la om. Asupra altor musculaturi netede nu are efecte farmacologice semnificative.

Durata medie de înjumătățire a concentrației plasmatice este de circa 1 minut (după unii autori 5—10 minute) (12). În sînge oxitocina este inactivată de oxitocinază. Nu se poate administra oral deoarece este inactivată la nivelul mucoasei nazale și sublinguale. Se administrează intramuscular sau intravenos, pentru inducerea sau susținerea travaliului. Pentru declanșarea contracțiilor uterine în sarcina la termen se perfuzează Oxitocina (Pitocin®) 5 — 20 miliunități/minut (o fiolă de Pitocin® conține 10 unități).

S-au pus la punct preparate sintetice de oxitocină care au avantajul că nu prezintă urme de vazopresină și nu influențează tensiunea arterială a femeii căreia i se administrează. Dintre acestea amintim Oxitocina S® și Syntocinon®. O fiolă de Syntocinon® conține 10 unități.

Soluția de uz nazal de oxitocină conține 40 u/ml. Pentru administrarea sublinguală se utilizează oxitocina citrat (Pitocin citrate®) fiecare tabletă conținînd 200 unități.

Există și un preparat numit Syntometrine care conține 5 u de oxitocină și 0,5 mg maleat de ergometrină.

În afară de stimularea ejecției laptelui și de inducerea travaliului, oxitocina se mai folosește și pentru suprimarea hemoragiilor uterine post-partum sau post-abortum (10,14).

De menționat că oxitocina este ineficientă la femeile ce nu au secreție lactată ea ajutînd doar la ejecția laptelui deja produs de glanda mamară.

Oxitocina prezintă avantajul unei distanțe mari între doza ce induce contracțiile uterine și cea care produce tetanos uterin și este de preferat derivaților de ergot în inducerea travaliului.

2. Derivații de ergot au fost utilizați sub formă brută de circa 2 000 ani. Ei se obțin din ciuperca Claviceps purpureea ce parazitează secara. Climatul umed și cald facilitează parazitarea.

Substanțele active din ergot au fost pentru prima dată izolate în 1931 de Banger. Aceasta a împărțit substanțele active din secara cornută în două grupe: în primul a inclus alkaloizii specifici ergotului iar în al doilea grup a inclus o serie de substanțe heterogene ca structură chimică (între care enumerăm colina, tiramina, histamina etc.).

Alcaloizii de secară cornută conțin cu toții un nucleu de bază similar cu cel din structura acidului lisergic.

Grupările ce se leagă de nucleul de acid lisergic fac să se împartă alcaloizii din ergot în două grupe:

a) Alcaloizi aminici (și congeneri ai lor sintetici) dintre care enumerăm (după Goodman și Gilman) (1) :

— ergonovina (ergometrină)
— metilergonovina
— metisergidul
— lisuridul
— lysergolul
— lergotril

b) Alcaloizi cu elemente aminoacide în moleculă (ergopeptide) :

— ergotamina
— ergozina
— ergostina
— ergotoxina conținînd: — ergocornină
— ergocristină
— alfa-ergocriptină
— beta-ergotriptină
— bromocriptina

Încă din antichitate au fost observate două dintre cele mai importante tipuri de acțiune ale acestor alcaloizi și anume cea de stimulare a funcțiilor sistemului nervos central și acțiunea pe musculatura netedă.

În Persia și Asia Mică, în Grecia și Macedonia pulberea de secară cornută a fost utilizată pentru stimularea travaliului încă înaintea erei noastre fiind semnalate de asemenea tulburări nervoase severe în cazuri de intoxicație prin consum de secară parazitată de Claviceps purpureea. În Roma antică s-au semnalat cazuri de otrăviri voluntare și de omucideri cu secara cornută. În evul mediu pulberea de ergot se mai numea „pulberea parturientelor"

În secolul nostru, de Bouger și colab, au izolat din ergot ergotoxina (care s-a dovedit a fi un amestec), în 1920 Stoll izolează primul alcaloid pur și anume ergotamina. Ergonovina (= ergometrina) a fost izolată în 1980 fiind principalul principiu uterotonic din secara cornută.

În ultimele decenii s-a relevat și o a treia proprietate majoră a unora dintre alcaloizii din ergot și a derivaților lor și anume aceea de a bloca alfa-receptorii adrenergici și alți receptori pentru substanțe biologic active.

Alcaloizii aminoacidici sînt substanțe puternic oxitocice și vazoconstrictoare prin acțiune directă musculotropă pe musculatura netedă vasculară.

Alcaloizii aminoacidici hidrogenați (semisintetici) pierd cea mai mare parte din acțiunea oxitocică și musculotropă vasculară dar capătă proprietăți marcate alfablocante adrenergice.

Alcaloizii ce sînt denumiți uzual și aminooalcoolici (ergometrina și metilergometrina) au cel mai intens efect oxitocic și prezintă principalul interes din punct de vedere a utilizării în obstetrică.

Unele dintre caracteristicile farmacologice a cîtorva alcaloizi din ergot sînt prezentate în tabelul nr. 53 (după Goodman și Gilman modificat).

Sensibilitatea uterului la contracțiile date de alcaloizii din ergot variază cu starea de impregnare hormonală și cu vîrsta sarcinii. Ergometrina și metilergometrina sînt cei mai activi dintre alcaloizi. Ei au o acțiune de stimulare a contracțiilor uterine superioare celei date de ergotamină.

TABELUL NR. 53

UNELE PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE ALE UNOR ALCALOIZI DIN ERGOT (DUPĂ GOODMAN ȘI GILMAN) (19)

Compusul	Interacțiuni cu receptori serotoninici	Interacțiuni cu receptori dopaminergici	Interacțiuni cu alfareceptori adrenergici	Stimularea musculaturii uterine
Ergotamina	Parțial agonist pe vase de sînge și antagonist neselectiv pe alte musculaturi netede	Efect emetic puternic	Parțial agonist, parțial antagonist pe mușchiul neted	Foarte activ
Dihidroergotamina	Parțial agonist, parțial antagonist pe mușchiul neted	Antagonist neselectiv	Parțial agonist pe vene, antagonist pe mușchii netezi arteriali și pe alte musculaturi netede	Activ pe miometrul gravid
Bromcreptina	Slab antagonist	Agonist în SNC în inhibarea secreției de prolactină	Slab antagonist	Inactivă
Ergometrina și metilergometrina	Parțial agonist pe vasele placentei și vasele ombilicale. Parțial agonist, parțial antagonist	Mai slab decît Bromcreptina în producerea greței și în inhibarea secreției de prolactină	Parțial agonist (slab) pe unele vase sanguine	Foarte activ uterotonic

Scanned with OKEN Scanner

Alcaloizii naturali din ergot produc o vazoconstricție periferică și unii autori susțin că au o acțiune toxică asupra endoteliului capilar, fapt nu prea exact precizat.

Cert este că în intoxicațiile cu ergot apar tromboze și gangrene prin vazoconstricție periferică. Alcaloizii hidrogenați au un efect mai important de blocare a alfa-receptorilor și își diminuă mult acțiunea musculotropă directă.

Maier-Ruge și Iwango (35) susțin că două sînt proprietățile fundamentale ale alcaloizilor hidrogenați și anume blocarea-alfa-receptorilor adrenergici și inhibarea fosfodiesterazei ducînd la creșterea concentrației celulare de AMP-ciclic.

În 1975 s-a dovedit de către Loew și Vigoure și de către Depoortere și colab (12) că dehidroergotoxina exercită unele efecte și asupra turnoverului serotoninei și dopaminei.

Activitatea ATP-azei Na^+/K^+ stimulată de noradrenalină este inhibată de DH-ergotoxină în creier. Pe de altă parte există date ce atestă acumularea de DH-ergotoxină în creier. Pe de altă parte există date ce atestă acumularea de DH-ergotoxină în unii sinaptozomi cerebrali (35).

Tot în sistemul nervos central dihidroergotamina reduce activarea adenilatciclazei membranare de către noradrenalină cu 70%, de către serotonină cu 30% dar nu modifică activarea adenolatciclazei de către histamină (25).

S-a demonstrat pe șobolani supuși la stressuri mari că animalele pretratate cu DH-ergotoxină cronic au o activitate a adenilatciclazei de către catecolamine mai mică decît animalele martor (33).

În ceea ce privește inhibarea fosfodiesterazei Iwangoff și colab. (26) au demonstrat că fosfodiesteraza legată de membrana neuronală din creier este preponderent inhibată.

Dintre utilizările terapeutice ale derivaților de ergot și îndeosebi a ergometriei (Ergomet®) și metilergometrinei menționăm în primul rînd inducerea travaliului, stimularea travaliului insuficient și oprirea hemoragiilor post-partum sau post-abortum.

Ergotamina se utilizează cu destul succes în unele cazuri de migrenă. Există și comprimate sublinguale de ergotamină, doza fiind de circa 2 mg la 30 minute.

Dihidroergotamina a fost de asemenea utilizată în tratamentul migrenei.

Metisergidul, blocant activ al receptorilor serotoninici s-a utilizat și el în tratamentul migrenei, boală plurietiologică și cu o patogenitate incomplet determinată.

Alcaloizii dihidrogenați se utilizează pentru proprietățile lor alfablocante în tratamentul insuficienței circulatorii cerebrale și periferice. În ceea ce privește absorbția digestivă a diverșilor alcaloizi din ergot există deosebiri. Astfel ergotamina este numai parțial absorbită digestiv pe cînd bromcriptina este complet absorbită. Alcaloizii aminici sînt absorbiți complet și rapid după administrarea orală dar dihidroergotamina și dihidroergotoxina sînt incomplet absorbite.

Metabolizarea alcaloizilor din ergot se face în principal în ficat. În cazul alcaloizilor aminici principala modificare este hidroxilarea ciclului A pe cînd la alcaloizii polipeptidici (ergopeptide) alterarea catabolică principală este la aminoacizii din partea triciclopeptidică (19).

Scanned with OKEN Scanner

În otrăvirile cu alcaloizi din ergot s-a constatat că doze de 26 mg ergotamină per os au putut produce moartea (19).

În caz de intoxicații acute cu acești compuși apar: cefalee, vomă, diaree confuzie, depresii (rareori convulsii), mioza fixă etc.

Existența unor categorii de receptori fiziologici pentru diverși autacoizi la nivelul uterului a fost investigată intens dovedindu-se la nivelul miometrului prezența alfa și beta$_2$ receptorilor adrenergici, a receptorilor muscarinici, a receptorilor pentru prostaglandine și alte lipide biologic active, receptori H_2, receptorii pentru angiotensina I și angiotensina II, receptori oxitocinici, pentru serotonină, pentru opiacee și alții.

Acțiunea inhibitoare a contracției uterine dată de histamină se exercită pe receptorii H_2. Blocantele selective ale receptorilor histaminici cum sînt cimetidina și burimamida sînt de asemenea și substanțe eliberatoare de catecolamine.

Unii autori susțin că relaxarea uterină dată de cimetidină este abolită de pretratamentul cu propranolol, rezerpină sau 6-hidroxidopamină ceea ce l-a condus pe Rubio și colab. (46) cărte ideea că eliberarea de catecolamine joacă un rol în acțiunea acestor blocante ale H_2-receptorilor și concordă cu observațiile lui Borda și colab. (5) care observă o mare sensibilitate a miometrului la catecolamine.

Atropina sau metisergidul nu modifică răspunsul la cimetidină.

În ceea ce privește stimularea receptorilor alfa adrenergici de către unii alcaloizi din ergot acest efect este important îndeosebi în teritoriul vascular și la nivelul miometrului. Dacă la nivel vascular acest efect de stimulare exercitat de unii alcaloizi (de exemplu de ergotamină) determină vazoconstricție (în general nedorită) la nivel miometrial alfa stimularea are efecte oxitocice ce se sumează cu cele musculotrope directe. Activarea alfa-receptorilor miometriali duce la creșterea frecvenței contracțiilor uterine, a amplitudinii lor și a tonusului miometrial (52).

Substanțele alfa blocante deprimă acțiunea oxitocică a alcaloizilor din ergot.

Tartratul de ergotamină stimulează alfa-receptorii adrenergici și determină vasoconstricție mai ales pe vasele cerebrale (în teritoriul carotidei externe și arterei bazilare). De asemenea crește pulsabilitatea arterelor extracelulare. Această creștere de pulsabilitate determină stimularea intensă a terminațiilor nervoase perivasculare dînd senzații dureroase (15).

Goldstein și colab. (17) arată că asocierea tartratului de ergotamină (Gynergène®) cu cafeina duce la creșterea absorbției derivaților de ergot și mărirea eficienței acestei terapii.

Administrarea simultană de ergotamină cu tetracicline favorizează apariția de simptome caracteristice intoxicației acute cu derivați de ergot (mai ales manifestări ischemice), fenomen ce s-ar datora reducerii de către respectivele antibiotice a metabolizării hepatice a ergotaminei (3).

Metilergometrina puternic stimulantă a miometrului este o slabă agonistă a receptorilor alfa dînd un efect vazoconstrictor slab. Totuși se va folosi cu precauție la femeile hipertensive sau cu afecțiuni obstructive vasculare.

Alcaloizii hidrogenați blochează receptorii alfa ceea ce conferă avantaje în tratamentul unor afecțiuni vasculare. Se susține că substanțe ca dihidroer-

gotoxina sau nicerolina ar ameliora și metabolismul celular îmbunătățind utilizarea oxigenului de către neuroni. Aceasta ar constitui una dintre justificările utilizării lor în tulburările legate de senescența cerebrală (54). Studiată a fost și acțiunea alcaloizilor din ergot asupra receptorilor serotoninici. Ergotamina are proprietăți de agonist pe receptorii serotoninici ceea ce determină un oarecare procent din acțiunea vasoconstrictoare și justifică după unii autori eficiența în tratamentul unor forme de migrenă (boală plurietiologică cu o patogenie în care se pare că și serotonina intervine (41).

Bromcriptina (Palodel®) este un derivat de ergot cu acțiune de agonist pe receptorii dopaminergici. Ea se utilizează pentru inhibarea secreției de prolactină (efect util în tratamentul sindromului amenoree-galacttoree). Goldstein și colab. (17) recomandă tratament cu bromcriptină în adenoame hipofizare producătoare de prolactină. S-a încercat utilizarea ei și în boala Parkinson.

Se discută tot mai mult de faptul că unii derivați de ergot cum sînt lergotrilul, bromcriptina și metergolina constituie o clasă de compuși chimici cu influențe importante pe SNC interacționînd atît cu sistemele noradrenergice cît și cu cele dopaminergice și serotoninergice. Astfel metergolina este o substanță de 18 ori mai puternic blocantă a receptorilor serotoninici cerebrali decît lergotrilul. Bromcriptina este o substanță ce se fixează de 205 ori mai bine de receptorii dopaminici decît spiperiedolul.

Bromcriptina și lisuridul sînt substanțe ce împiedică puternic acțiunea spiperidolului asupra receptorilor dopaminici.

Metergolina este un puternic antagonist competitiv al se[illegible]ei la nivelul receptorilor serotoninergici (49, 47).

Derivații de ergot arătați mai sus inhibă și legarea LSD [illegible] de receptorii serotoninergici. Lisuridul care are structura cea mai asemănătoare cu LSD-ul este și cel mai puternic inhibitor al legării acestuia de receptorii serotoninici. De menționat și faptul că Burt și colab. (11) consideră că LSD-ul se leagă și de receptorii dopaminici și s-a arătat că lisuridul deprimă și această legare.

Lergotrilul inhibă și legarea unor agoniști pe receptorii alfa-adrenergici și crește turnoverul noradrenalinei cerebrale ceea ce sugerează că ar bloca $alfa_2$-receptorii presinaptici cerebrali.

Există și interesante corelații structură-funcție în cazul acestor derivați. Astfel în cazul substanței 29-712 care este un analog structural al ergotrilului halogenarea pare importantă pentru acțiunea blocantă pe alfa receptori dar nu modifică afinitatea față de receptorii dopaminergici.

Se cunoaște că intensitatea acțiunii unui hormon circulant asupra unui țesut țintă nu depinde numai de nivelul plasmatic (sau tisular) al hormonului dar și de numărul de receptori pentru acest hormon și de afinitatea receptorilor pentru agonist (9, 27). Aceste corelații sînt importante și pentru acțiunea oxitocinei. Gren și colab. (20) au observat că în cazul răspunsului uterin la oxitocină reducerea cu 85% a numărului de receptori oxitocinici nu modifică fundamental răspunsul la oxitocină ceea ce pune problema importanței unor mecanisme post fixare pe receptor. Noi considerăm că mecanismul modulator post receptor este legat de sinteza de prostaglandine și alte lipide biologic active iar ocuparea unui număr relativ mic din

acești receptori oxitocinici este probabil suficient pentru stimularea maximală a sintezei prostaglandinice (legat și de posibilitățile reale de furnizare de substrat din acizi grași și în primul rînd de acid arahidonic).

Considerăm că atenuînd influențele ce s-ar produce prin variațiile prea mari a numărului de receptori, prostaglandinele și alte lipide biologic active joacă un rol de menținere a homeostaziei funcționale celulare.

După ce Vane și Williams (53), Dubin și Ghodgaonkar (13) au demonstrat implicarea sintezei de prostaglandine în contracția uterină dată de oxitocină și de angiotensina II, Hall (22) a studiat influența acidului nordihidroguaiaretic, un inhibitor de lipooxigenază (23) asupra contracției uterine date de oxitocină (ca și de alte substanțe cum sînt carbacolul sau angiotensina II). S-a dovedit că incubarea 30 minute a uterului cu doze de acid nordihidroguaiaretic de ordinul a 10^{-5} M se produce o mai puternică deprimare a contracției uterine dată de oxitocină. Acidul eicosatetraienoic (ETYA), substanță ce în doze de $4-10^{-5}$M blochează reversibil atît ciclooxigenaza, cît și lipooxigenaza, deprimă și el mai puternic decît indometacinul (2×10^{-5} M) contracțiile date de oxitocină și angiotensina II (fig. nr. 76) (după Hall) (22).

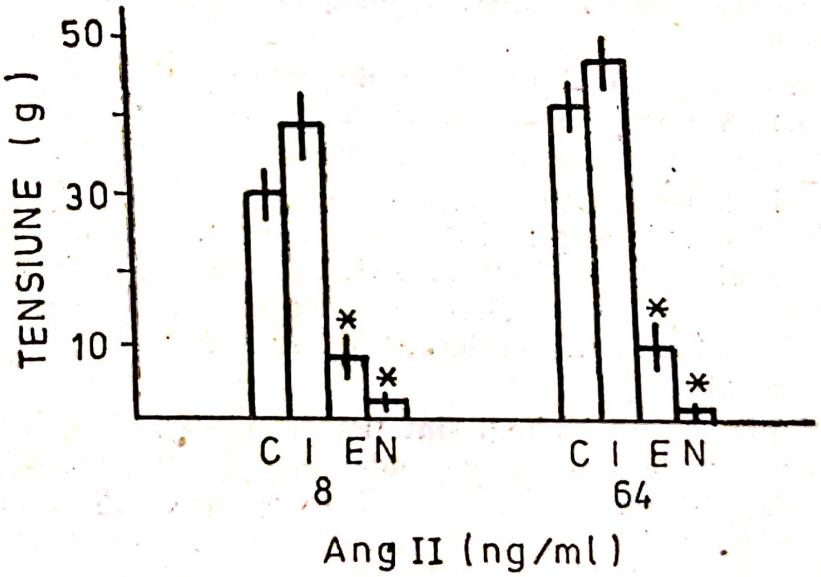


Fig. 76 — Influența indometacinului și a acidului eicosatetraenoic (ETYA) asupra contracției uterine date de oxitocina și angiotensina II (după Hall) (22)

Faptul că indometacinul care blochează numai ciclooxigenaza (la dozele testate) are un efect de reducere a contracției uterine date de oxitocină și angiotensina II mai mic decît ETYA și acidul nordhidroguaiaretic demonstrează că și celelalte lipide biologic active și mai ales leukotrienele și hidroperoxiacizii rezultați prin acțiunea lipooxigenazelor sînt implicați în contracția uterină dată de oxitocină și alte oxitocice.

Adcock și Garland (2) propun o explicație mai subtilă a fenomenului arătînd că prin inhibarea ciclooxigenazei cu indometacin s-ar produce o sinteză în exces de factori activi pe calea lipooxigenazelor. În ceea ce privește angiotensina II, Goodfriend și Simspon demonstrează că indometacinul de-

Scanned with OKEN Scanner

primă și legarea angiotensinei II de receptorii ei membranari. Aceasta vine în sprijinul ipotezei noastre conform căreia fixarea unei mici cantități de prostaglandine pe receptorii prostaglandinici membranari juxtapuși altor receptori (exemplul alfa-receptorilor adrenergici, receptorilor pentru TSH, receptorilor pentru angiotensina II) este strict necesară pentru stimularea acestor receptori de către agoniștii lor specifici pentru stimularea acestor receptori de către agoniștii lor specifici și n-ar fi exclus ca să existe interrelații directe între receptorii prostaglandinici și alți receptori membranari. Prostaglandinele, autacoizii ubicuitari, ar juca un rol modulator în reglarea afinității receptorilor membranari pentru stimulanții lor specifici. Ar putea exista chiar o componentă prostaglandinică implicată în funcționarea diferiților receptori direct sau prin influența asupra altor procese membranare dintre care eventual și deplasarea ionică transmembranară.

La concentrații mari (56 μM) indometacinul deprimă probabil și intrarea calciului în celulă (2, 1) Este greu de afirmat dacă acest efect este făcut prin intermediul deprimării sintezei prostaglandinice sau independent de ea. Datele moderne tind însă să arate că producerea contracției uterine de către polipeptide pare a fi cert dependentă și de compușii sintetizați pe calealipooxigenazei.

Se utilizează (tot mai puțin azi) și sparteina, alcaloid din planta Sparțiu scoparium. Această substanță, pe lîngă efectele sale bifazice la nivelul ganglionilor vegetativi are și o acțiune directă de stimulare a miometrului.

Mai produce o oarecare stimulare a centrului respirator și o stimulare a diurezei. La doze mari deprimă centrii termoreglării și alți centri din SNC. Are la nivel cardiac unele efecte antiaritmice. Se recomandă 75 — 200 mg sulfat de sparteină (intramuscular sau intravenos în perfuzie) de 2—3 ori pe zi pînă la o doză maximă totală de 600 mg (o fiolă de sulfat de sparteină conține 20 mg/ml).

Vazopresina și unii analogi sintetici ai ei faciliteată dezvoltarea toleranței la morfină și dezvoltarea dependenței fizice la această substanță (9)

Tripeptidul terminal al oxitocinei (prolil-leucil-glicinamida) este cel mai activ peptid în facilitarea apariției dependenței fizice la morfină (59).

Hormonii neurohipofizari facilitează nu numai dezvoltarea toleranței la opiacee dar și dezvoltarea toleranței la etanol (24). Tratamentul cu serul antivazopresină duce la reducerea memoriei de lungă durafă (29).

Se pare că atît oxitocina cît și vazopresina acționează ca neuromoderatori în creier. S-a dovedit că administrarea intracerebroventriculară de vazopresină în doze de nanograme modifică transmiterea sinaptică adrenergică (50).

Turnoverul dopaminei este crescut de tratamentul cu vazopresină în ariile nigrostriate și tuberoinfundibulare.

Telegdy și Kovacs (51) arată că oxitocina influențează transmisia sinaptică catecolaminergică în sens opus vazopresinei. Există ideea că acționînd în sens opus, vazopresina și oxitocina constituie un sistem modulator al memoriei.

Oxitocina în afara rolului său în naștere și în lactație, joacă și alte roluri fiziologice ce abia încep să fie cunoscute. În această direcție pledează ipoteza

logică că și oxitocina din corpul bărbatului trebuie să îndeplinească un rol în funcționarea organismului.

Oxitocina și alte polipeptide par a juca roluri importante în modularea unor funcții psihice între care memoria și unele acte comportamentale. Vazopresina influențează comportamentul activ al animalelor și al omului (56, 57). Arginin[8] — vazopresina este încă și mai activă în această direcție. O doză intracerebroventriculară de 25 pg de vazopresină este suficientă pentru influențarea comportamentului (57).

Wimersma și colab. (58, 59, 60) susțin că oxitocina are un rol modulator față de comportamentul uman și animal dar că acționează în sens opus vazopresinei.

Legros și colab. (28) și Oliveros și colab. (39) au demonstrat o influență a vazopresinei asupra memoriei umane.

Oliveros și colab. (39) au încercat chiar tratament cu vazopresină în amnezie bazat pe observațiile ce arată o stimulare a memoriei de către acest polipeptid.

Echilibrul estroprogestativ, starea de impregnare a miometrului cu hormoni joacă un rol important în răspunsul său contractil la diverși agenți oxitocici.

Concentrația receptorilor pentru hormonii sexuali feminini de la nivelul uterului variază în funcție de fazele ciclului menstrual, și este reglată de nivelul estradiolului și al progesteronului circulant (11, 21). În prima parte a ciclului menstrual, estradiolul stimulează sinteza de receptori specifici pentru progesteron pe care acesta va acționa preponderent în a doua parte a ciclului. În a doua parte a ciclului progesteronul deprimă sinteza propriilor săi receptori. La nivelul endometrului există și o conversie a estradiolului în estronă (21). Această conversie este dată de o enzimă numită 17 beta-dehidrogenaza. Activitatea acestei enzime este de 10 ori mai ridicată în endometrul secretor decît în endometrul proliferativ. Această enzimă joacă în concepția unor autori un rol antiestrogenic local deoarece ea convertește un estrogen cu acțiune puternică (estradiolul) în altul cu acțiune mai slabă (estrona) (34).

Sub acțiunea estrogenilor, uterul răspunde mai puternic la acțiunea oxitocinei și a derivaților de ergot decît uterul aflat sub acțiunea progesteronului.

Estradiolul (și alți estrogeni) stimulează sinteza miometrială de prostaglandine, nivelul mai crescut al acestora în musculatura uterină pare a fi cauza răspunsului mai accentuat la acțiunea factorilor oxitocici. În ceea ce privește progesteronul, acesta deprimă contracțiile date de oxitocină și alte oxitocice prin cel puțin două mecanisme și anume deprimarea sintezei prostaglandinice și producerea unei hiperpolarizări a membranei celulei miometriale. Progesteronul are și o acțiune antiestrogenică prin cel puțin trei mecanisme (36, 37, 42, 48) :

— stimularea enzimei 17 beta-tridroxidehidrogenazei care transformă estradiolul în estronă mai puțin activă ;

— diminuarea sintezei prostaglandinice (care mediază unele dintre acțiunile farmacologice ale estrogenilor cum este de exemplu edemul provocat de estradiol)

— inhibarea sintezei receptorilor pentru estrogeni (6, 55)

Şi estrogenii influenţează acţiunea pe miometru a progesteronului. Astfel, la femelele de cobai castrate nu se pot identifica receptori plasmatici uterini pentru progesteron (contrar a ceea ce se întîmplă cu receptorii pentru estrogeni) ceea ce a dus către ideea că ontogeneza receptorilor pentru progesteron cere un oarecare nivel al concentraţiei estrogenilor (30, 40).

Inhibiţia contracţiilor spontane a uterului izolat de şobolan de către histamină a fost observată încă în 1912 de Guggenheim dar explicaţia acestei acţiuni a putut fi dată abia în 1972 cînd Black şi colab. (4) a evidenţiat H_2 receptorii şi apoi cînd s-a dovedit o influenţă a blocantelor specifice a receptorilor H_2 asupra contracţiilor uterine. În afara histaminei, şi 4 metilhistamina acţionînd tot pe receptorii H_2 din uterul de şobolancă produce o relaxare dependentă de doză (fig. nr. 77) (după Rubio şi colab.) (45). ;

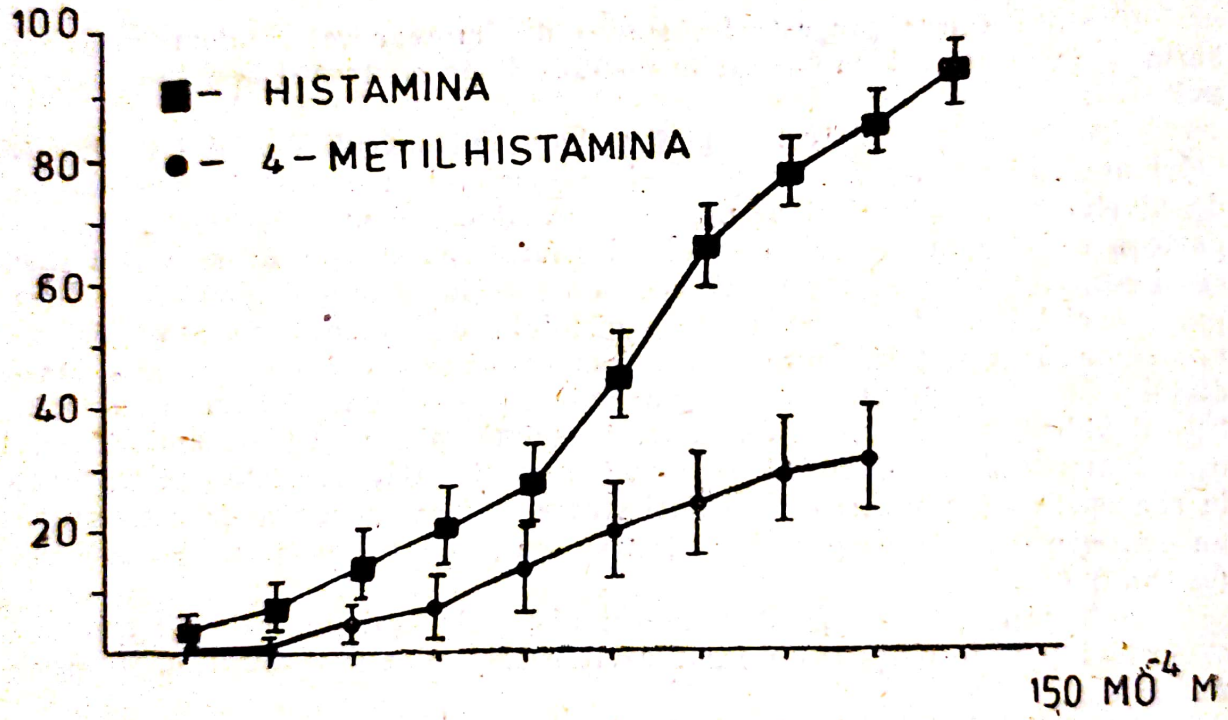


Fig. 77 — Efectul histaminei şi 4 metilhistaminei asupra uterului de şobolancă (după Rubio şi colab.) (45)

Antagoniştii specifici ai H_1 receptorilor histaminici cum este demizolul nu modifică contracţia uterului izolat de şobolancă. Histamina în prezenţa demizolului produce o relaxare uterină la acest animal ca şi în absenţa sa ceea ce demonstrează că şi în situaţia cînd în miometrul de şoarece există pe lîngă receptorii H_2 şi receptori H_1 (fapt negat de unii autori) ei nu influenţează contracţia dată de histamină.

Propranololul nu modifică semnificativ contracţia uterină dată de KCl şi nici relaxarea dată de histamină la şobolancă.

Un agonist specific al H_1 receptorilor uterini cum este 2-piridiletilamină nu influenţează contracţia uterină.

Faptul că cimetidina nu influențează prea mult relaxarea uterină dată de histamină pe uter de șobolancă a fost interpretată de Rubio și colab. (45) ca un argument pentru o acțiune simpaticomimetrică (similară cu cea descrisă de Novak și colab. (38) pentru cimetidina pe SNC.

Existența unui efect de eliberare a catecolaminelor de către cimetidină ar putea justifica de ce s-a observat uneori efect relaxant la cimetidină (deși aceasta antagonizînd relaxarea histaminică pe uterul de șobolancă ar trebui să dea un efect de ușoară contracție).

Despre implicațiile terapeutice ale prostaglandinelor am amintit într-un capitol anterior.

Derivații prostaglandinici de sinteză greu metabolizabili în organism, activi pe cale vaginală par a se impune ca cele mai valoroase oxitocice cunoscute de om. Efectele secundare puțin severe îi face să-i considerăm și cei mai fiziologici.

II) MEDICAMENTE RELAXANTE ALE MIOMETRULUI

Au valoare terapeutică îndeosebi relaxantele miometrului gravid. Acestea se administrează ori de cîte ori uterul gravid are contracții înainte de termenul normal de naștere.

Dintre aceste substanțe amintim :

a Substanțe cu acțiune directă pe uter :

— betastimulantele adrenergice

1— papaverina și substanțele înrudite

— progesteronul

4 — inhibitori de ciclooxigenază (indometacinul, naproxenul, piroxicanul etc.)

b) Substanțe cu acțiune antispastică prin mecanism preponderent neurotrop

1 — parasimpatolitice

2 — sedative — tranchilizante

La aceste substanțe s-au făcut succinte referiri pe parcursul lucrării.

Musculatura netedă este unul dintre țesuturile cele mai implicate în diverse procese patologice.

Multe grupe de medicamente utilizate în terapeutica actuală influențează într-o măsură mai mare sau mai mică și musculatura netedă.

De aceea, considerăm foarte util practic evitarea ori de cîte ori este posibil a asocierii de medicamente care-și anulează reciproc acțiunea pe acest țesut precum și acele asocieri ce utilizează medicamente cu același mecanism de acțiune.

În toate cazurile incisivitatea terapiei trebuie corelată cu gravitatea bolii.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. ABOULAFIA J., MENDES G.B., MIYAMOTQ M.E., PAIVA A.C.M., PAIOVA T.B. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1976 vol. 58, p. 223
2. ADCOCK J.J., GARLAND G.L. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1980, vol. 69, p. 167
3. AZRIA M., KIECHEL J.R., LAVENE D. — *J. Pharmacol.*, 1979, vol. 10, p. 431
4. BLACK J.W., DUNCAN W.A.M., DURA C.J., GANELLIN C.R., PARSON E.M. — *Nature*, 1972, vol. 36, p. 885
5. BORDA E., AGOSTINI M.C., STERIN-BORDA L., GIMENO M., GIMENO A. — *Eur. J. Pharmacol.*, 1981, vol. 69, p. 55
6. BRENNER R.M., RESKO J.A., WEST N.B. — *Endocrinology*, 1974, vol. 95, p. 1 094
7. BURKI H.R., ASPER H., RUCH W., ZUGER P.E. — *Psychopharmacol.*, 1978, vol. 57, p. 227
8. BURT D.R., CREESE I., SNYDER — *Mol. Pharmacol.*, 1976, vol. 12, p. 631
9. CUATRECASAS P., HOLLENBERG M.D. — *Actv. Prot. Chem.*, 1976, vol. 30, p. 251
10. CUPARENCU B., TISCA I., SAFTA L., BARZU T., CSUTAK V., SANDOR VL. — *Farmacologie pentru medici*, vol. II, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1978
11. DE LIGUIERS B. — *Contraception Fertil. Steril.*, 1979, vol. 7, p. 931
12. DEPOORTERE H., LOEW D., VIGOURET J.M. — *Triangle*, 1975, vol. 14, p. 73
13. DUBIN N.B., GHODGAONKAR R.B — *Endocrinology*, 1980, vol. 107, p. 1 855
14. DUMITRESCU S., BOBULESCU V., MUNGIU O.C. — *Farmacologie*, vol. I, Litografia I.M.F. Iaşi, 1980
15. FANCHAMPS A. — *J. Pharmacol.*, 1979, vol. 10, p. 567
16. FUXE K., FREDHOLM B.B., OGREN Ş.O., AGNATE L.F., HOKFELT T., GUSTAFSSON J.A. — *Fed. Proc.*, 1978, vol. 37, p. 2 181
17. GOLDSTEIN M., CALNE D.B., LIEBERMAN A., THORNER M.O. — *Adv. Biochem. Psyhoharmacol.*, 1980, vol. 23, p. 413
18. GOODFRIEND T.L., SIMPSON R.V. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1981, vol. 72, p. 247
19. GOODMAN L.S., GILMAN A. — *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, Sixth Edition, MacMillan, New York, Toronto, London, 1980
20. GOREN H.J., GEONZON R.M., HOLLENBERG M.D., LEDERIS K., MORGAN D.O. — *J. Supramolec. Structure*, 1980, vol. 14, p. 129
21. GURPIDE E. — *Pediatrics*, 1978, vol. 62, suppl. p. 1 114
22. HALL M.M. — *Br. J. Pharmac.*, 1983, vol. 79, p. 121
23. HAMBERG M. — *Biochem. Biophys. Acta*, 1976, vol. 431, p. 651
24. HOFFMAN P.L., RITZMAN R.F., WALTER R., TABAKOFF B. — *Nature*, 1978, vol. 276, p. 614
25. HUANG M., DALY J.W. — *J. Med. Chem.*, 1972, vol. 15, p. 455
26. IWANGOFF P., ENZ A., CHAPPUIS A. — *IRCS Medical Science*, 1975, vol. 3, p. 403
27. KAHN C.R. — *J. Cell. Biol.*, 1976, vol. 70, p. 261
28. LEGROS J.J., GILOT P., JERON X., CLAESSENS J., ADAM A., MOLGLEN J.M., AUDIBERT A., BERCHIER P. — *Lancet*, 1978, vol. 1, p. 41
29. LESHNER A.I., HOFSTEIN R., SAMUEL D., WIMERSMA G.T.B. van — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1978, vol. 9, p. 889
30. LESSEY B.A., WAHAWISAN R., GORELL T.A. — *Molec. Cell. Endocrinol.*, 1981, vol. 21, p. 171

Scanned with OKEN Scanner

Lucrare editată de Ministerul Industriei Chimice
București, 1985

Redactor : D. IONCICĂ, Tehnoredactor : A. POP

Scanned with OKEN Scanner